

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Krankenhauses Moabit
Leiter: Professor Dr. med. K. Kloos

MAMMAKARZINOM

**Eine Studie über das Vorkommen der verschiedenen
histopathologischen Varianten bei 439 Fällen sowie über
die prognostische Bedeutung endokrinologischer Faktoren,
histologischer Befunde und therapeutischer Maßnahmen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Walter Algernon
aus La Brea, Trinidad

1974

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Krankenhauses Moabit
Leiter: Professor Dr. med. K. Kloos

MAMMAKARZINOM

**Eine Studie über das Vorkommen der verschiedenen
histopathologischen Varianten bei 439 Fällen sowie über
die prognostische Bedeutung endokrinologischer Faktoren,
histologischer Befunde und therapeutischer Maßnahmen**

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

vorgelegt von

Walter Algernon

aus La Brea, Trinidad

Referent: Professor Dr. med. Karlferdinand K l o o s

Korreferent: Professor Dr. G. K r e u z e r

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 28. Januar 1974



Inhaltsübersicht

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	5
1.1 Ziel unserer Studie	6
2. <u>Material und Methode</u>	7
2.1 Material	7
2.2 Methode	10
2.2.1 Vorbereitung	10
2.2.2 Histologische Klassifizierung	11
2.2.3 Klassifizierung der Malignitätsgrade	11
2.2.4 Sexchromatinbestimmung	14
2.2.5 Weitere Untersuchungen	15
3. <u>Ergebnisse</u>	16
3.1 Vorkommen	16
3.1.1 Vorkommen der verschiedenen Karzinomtypen	16
3.1.2 Vorkommen der verschiedenen Malignitätsgrade	16
3.1.3 Sexchromatinbestimmung	16
3.1.4 Diabetes mellitus	16
3.1.5 Vorkommen des Mammakarzinoms beim Mann	20
3.1.6 Vorkommen des Mammakarzinoms in den verschiedenen Altersstufen	20
3.1.7 Vorkommen des Mammakarzinoms und Gestationszahl	20
3.2 Malignitätsgrad	20
3.2.1 Tumor-Anamnese und Malignitätsgrad	20
3.2.2 Tumorgröße und Malignitätsgrad	23
3.2.3 Alter und Malignitätsgrad	23
3.2.4 Rundzellinfiltration und Malignitätsgrad	23
3.2.5 Nekrose und Malignitätsgrad	26
3.2.6 Mastopathie und Malignitätsgrad	26

	Seite
3.3 Überlebenszeit	26
3.3.1 Überlebenszeit bei den verschiedenen Karzinomformen	28
3.3.2 Malignitätsgrad und Überlebenszeit	31
3.3.3 Rundzellinfiltration und Überlebenszeit	31
3.3.4 Nekrose und Überlebenszeit	34
3.3.5 Mastopathie und Überlebenszeit	37
3.3.6 Sexchromatinbestand und Überlebenszeit	37
3.3.7 Schwangerschaft und Überlebenszeit	40
3.3.8 Hormontherapie und Überlebenszeit	45
3.3.9 Diabetes mellitus und Überlebenszeit	49
3.3.10 Chirurgische Behandlung und Überlebenszeit	49
3.3.11 Strahlenbehandlung und Überlebenszeit	52
3.3.12 Chirurgische Behandlung plus Strahlen- therapie und Überlebenszeit	66
4. <u>Diskussion</u>	72
5. <u>Zusammenfassung</u>	93
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	97

1. Einleitung

Ermittlungen der UNESCO haben eine Zunahme des Mammakarzinoms in den meisten zivilisierten Ländern um 50 - 300 % während der letzten 60 Jahre ergeben. Der Brustkrebs liegt zahlenmäßig in der Spitzengruppe aller weiblichen Karzinome. Zu 98 % sind Frauen betroffen, bei denen das Mammakarzinom mit 22 % der häufigste aller Organkrebse ist. Im Gegensatz zu dem Portiokarzinom sowie dem Magen- und Rektalkrebs hat sich in den Vereinigten Staaten die Häufigkeit des Brustkrebses kaum verändert.

Die erhebliche Mortalität - in England beträgt das Todesvorkommen von Genitalkarzinomen unter Einschließung von Mammakarzinom 10 % aller Todesfälle bei Frauen - zusammen mit der Tatsache, daß diese Krebsart für eine klinische sowie biologische Studie geeignet ist, hat immer wieder die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt.

2000 v.Chr. soll eine Exstirpation von Neoplasmen vorgenommen worden sein. 800 v.Chr. wurde der Brustkrebs zum erstenmal in der Niniveh-Bibliothek in einer Eintragung erwähnt. LEONIDES von Alexandria, der im 2. Jahrhundert n.Chr. lebte, soll einer der ersten sein, die eine Exstirpation eines Brustkrebses vorgenommen haben. Vor ca. 80 Jahren hat HALSTEDT die Radikal-Operation eingeführt. Trotzdem hat sich die Mortalitätsrate in keiner bemerkenswerten Weise gesenkt.

Aus der Verzweiflung über die hohe Mortalitätsrate der Inzidenz dieser Krebsart ist eine fieberhafte Forschung u.a. hinsichtlich Ätiologie, Diagnose, Prognose, Dignität und Therapie seit langer Zeit entstanden. Die Schwierigkeit eines solchen Unternehmens zeigt sich plastisch in der Divergenz der internationalen Fachterminologie bezüglich des Mammakarzinoms.

1.1 Ziel unserer Studie

Das Ziel dieser Studie über 439 Brustkrebsfälle war die Feststellung des Vorkommens der verschiedenen histologischen Typen und Malignitätsgrade sowie die eventuelle Rolle einer Serie von endokrinologischen Faktoren, wie Alter, Schwangerschaft, Diabetes, hormonelles Profil und Mastopathie in der Ätiologie des Mammakarzinoms und des Einflusses dieser und anderer Parameter - u.a. Bindegewebsveränderungen (Rundzellinfiltration, Nekrose), Sexchromatinbefund, Tumorgroße, Karzinomform und Art der Behandlung - auf die Prognose dieser Erkrankung. Unsere Studie soll prinzipiell als Beitrag zur Klärung des Zusammenhangs der Prognose des Mammakarzinoms mit den verschiedenen vorgestellten endokrinologischen Faktoren, histologischen Befunden und therapeutischen Maßnahmen dienen.

2. Material und Methode

2.1 Material

Zwischen Januar 1960 und Dezember 1966 wurden im Städtischen Krankenhaus Moabit 439 Fälle von Mammakarzinom histologisch diagnostiziert (s. Tabelle 1), unter denen sich 2 männliche Patienten befanden.

135 Frauen wurden einer intensiven Telekobaltvorbestrahlung unterzogen, die sich im Durchschnitt über 3 - 4 Wochen erstreckte. Das bestrahlungsfreie Intervall vor der Operation betrug im Mittel 28 Tage mit einer Streuung von 21 Tagen bis zu 2 1/2 Monaten. Wenn das im Schnellschnitt später untersuchte Material den klinischen Verdacht des Karzinoms bestätigte und kein Anhalt für Metastasen bestand, wurde in den meisten Fällen (232) die einfache Ablatio angeschlossen. In 110 Fällen, bei denen axilläre Lymphknotenmetastasen vorhanden waren, wurde eine Radikaloperation durchgeführt. In 27 Fällen wurde lediglich die Exstirpation des Tumors, in 6 Fällen wurde kein chirurgischer Eingriff außer der Probeexzision unternommen. In 64 weiteren Fällen war die Art des Eingriffs nicht eruierbar.

Das Alter der behandelten Frauen betrug 58,4 Jahre im Durchschnitt, die jüngste war 23 Jahre alt, die älteste 86 Jahre. Die Altersaufteilung kann Tabelle 2 entnommen werden.

13,1 % der Karzinomträgerinnen befand sich im fortpflanzungsfähigen Alter, die übrigen waren in der Menopause. Die vorkommenden Schwangerschaften konnten bei 199 Patientinnen festgestellt werden. Diese 199 Frauen hatten im Durchschnitt 1,1 Geburten und 0,5 Aborte. Eine genaue Aufgliederung ist in Tabelle 3 zu finden.

28 Patientinnen hatten eine zusätzliche hormonelle Behandlung (besonders mit Androgenen und Anabolika)

Jahr	Fallzahl
1960	56
1961	67
1962	65
1963	62
1964	59
1965	62
1966	68
Gesamt	439

Tab. 1: Mammakarzinomfälle zwischen Januar 1960 und Dezember 1966
Durchschnitt: 62,7 Fälle pro Jahr

Alter	Vorkommen	
	Anzahl	%
20 - 29	3	0,7
30 - 39	18	4,1
40 - 49	72	16,4
50 - 59	132	30,1
60 - 69	124	28,2
70 - 79	75	17,1
80 - 89	11	2,5
Unbekannt	4	0,9
Gesamt	439	100

Tab. 2: Vorkommen der verschiedenen Altersgruppen bei den 439 Mammakarzinomfällen in unserer Serie

Schwanger- schaftszahl pro Patientin	Anzahl Patientinnen mit Vorgeschichte von		
	Geburten	Aborten	Schwanger- schaften +)
0	77	132	60
1	59	47	55
2	38	14	37
3	13	4	23
4	9	2	6
5	2	-	12
>5	1	-	6
	199	199	199

Tab. 3: Vorkommen von Schwangerschaften bei 199 Frauen
vor der Diagnosestellung von Mammakarzinom

+) d.h. von Geburten und/oder Aborten

erhalten.

Die kürzeste Geschwulst-Anamnese ging über einige Tage, die längste über 20 Jahre.

62 Patientinnen (14,1 %) gaben in der Familienanamnese Krebserkrankungen bei anderen Mitgliedern ihrer Familien, jedoch nur 518 Patientinnen (4,1 %) eine familiäre Häufung von Mammakarzinom an.

Bei 14 Patientinnen - alle zwischen 54 und 79 Jahre alt - bestand gleichzeitig ein Diabetes mellitus.

Bei 110 Patientinnen, zu denen die entsprechenden Thionin-Präparate vorlagen, wurde die Bestimmung des Sexchromatins vorgenommen.

Ein Vergleich zwischen dem Sexchromatinbestand des Primärtumors und dem der axillären Lymphknoten wurde in 22 Fällen vorgenommen. Das Alter dieser Patientinnen lag zwischen 39 und 80 Jahren. Nur eine Patientin war jünger als 40 Jahre. Die anderen waren alle über 50 Jahre. Mehr als die Hälfte (14 = 63,6 %) waren über 60 Jahre alt. 2 Patientinnen waren vorbestrahlt. Bei einer dritten war eine Hormonbehandlung mit Östrogenen unserer zytologischen Untersuchung vorausgegangen.

2.2 Methode

Die histologische Untersuchung aller Fälle wurde lichtmikroskopisch durchgeführt.

2.2.1 Vorbereitung

Die histologische Aufarbeitung der Präparate aus Probeexzistat und amputierter Mamma erfolgte nach Formalinfixierung, Paraffin-Einbettung und Haematoxylin-Eosin-Färbung.

2.2.2 Histologische Klassifizierung

Für die Einteilung der verschiedenen histologischen Karzinomtypen haben wir versucht, eine klare und praktische Klassifizierung aufzustellen.

Ein sehr schwieriges - allerdings immer noch nicht völlig überwundenes - Problem stellte sich bei der Untersuchung von Inzidenz und Prognose der verschiedenen Brustkrebsarten wegen des Mangels eines universal akzeptierten histopathologischen Einteilungssystems dar. Nach einer eingehenden und sorgfältigen Studie der zum Teil topografischen Klassifizierungen nach STEWART, HAAGENSEN, EWING, GESCHICKTER und TÖRNBERG und der deskriptiven Einteilung nach von ALBERTINI sind wir zu einem Kompromiß gekommen. Dabei haben wir in unserer Klassifizierung (s. Tabelle 4) alle von der UICC (Internationale Union contre le Cancer) anerkannten Typen sowie die in der Praxis übliche deskriptive Einteilung berücksichtigt. Das Endergebnis ist eine topografisch-deskriptive Klassifizierung, die zwar das Problem der histologischen Einteilung von Mammatumoren nicht völlig löst, jedoch dazu beiträgt, alle anerkannten und praktischen Nomenklaturen zu vereinigen.

2.2.3 Klassifizierung der Malignitätsgrade

Dieser histologischen Einteilung haben wir zur Vervollständigung der biologischen Bewertung der Karzinome die Dignitätseinteilung von HULTBORN und TÖRNBERG (Acta Radiol., Stockholm, Suppl. 196/1960) hinzugefügt (s. Tabelle 5). Nach den vergleichenden Studien zwischen dem morphologischen Ausgangsbild des Tumors und dem klinischen Verlauf sind nach HULTBORN und TÖRNBERG für die Einstufung in Malignitätsgrad I folgende Gesichtspunkte entscheidend: Die weitgehende Ähnlichkeit des Karzinoms mit Drüsen- oder Milchgangsepithelstrukturen. Es gehören hierzu somit alle reinen acinären, lobulären oder duktulären Karzinome,

I Morbus Paget

II Lobuläres Karzinom

in situ

invasiv

III Ductus-Karzinom

1. Karzinom mit speziellen Eigenschaften

a) Mit vorwiegend intracanaliculärem Wachstum

Komedo

Cribiform

Papillär

Adenozystisch (zylindromatös)

Intrazystisch

b) Mit vorwiegend extracanaliculärem Wachstum

Kolloid-Karzinom (Gallert-Krebs)

Medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma

Karzinom mit knochen- bzw. knorpelartiger Metaplasie

Apokrines Karzinom

Plattenepithelkarzinom

Spindelzellkarzinom

2. Karzinom ohne spezielle Eigenschaften

a) Wenig differenziert

Adenoid

b) Undifferenziert

Solidum simplex

Szirrhus

Medullär

IV Mischformen

Tab. 4: Klassifizierung des Mammakarzinoms

I	Homogenes Karzinom (lobulär oder duktulär) Hohe Ausdifferenzierung Basalmembran nicht durchbrochen Sogenanntes "Carcinoma in situ"
---	---

	Homogenes oder heterogenes, expansiv wachsendes Karzinom
IIa	"Revoltierendes Infiltrat", bindegewebige Pseudokapsel Histologische und zytologische Polymorphie Gefäßeinbrüche

b	Dazu Lymphknotenmetastasen
---	----------------------------

IIIa	Areaktive Infiltration in der Tumorperipherie Histologische und zytologische Entdifferenzierung
------	--

b	Dazu Lymphknotenmetastasen
---	----------------------------

c	Dazu karzinomatöse Infiltration des Achselfettgewebes
---	---

Tab. 5: Histologische und zytologische Kriterien für die Dignitätsdiagnostik von Mammakarzinomen (in Anlehnung an HULTBORN und TÖRNBERG)

letztere nur dann, solange keine Durchbrechung der Basalmembran erfolgt ist.

Die Karzinome des II. Malignitätsgrades zeigen eine scharfe Abgrenzung der irregulär gewachsenen und polymorphen Zellverbände gegen die Umgebung durch ein "revoltierendes Infiltrat" (Lymphozyten und Plasmazellen) oder durch Bindegewebsstrukturen (vornehmlich expansives Wachstum mit Bildung einer Pseudokapsel).

Für die Malignitätsstufe III sind charakteristisch eine völlig diffuse Tumorzellinfiltration in der Umgebung des Primärtumors - ohne sog. "Wirtsreaktionen" in Form der oben erwähnten peripheren inflammatorischen Rundzellinfiltration und ohne Tendenz zur Abkapselung - sowie stärkste Entdifferenzierung der Zellverbände und der Einzelzellen. Zellpleomorphie und Mitosefrequenz, bei den meisten Autoren als Hauptkriterium für die Bösartigkeit von Tumoren gewertet, erwiesen sich als unzuverlässig für die Beurteilung der Gruppenzugehörigkeit und werden daher nicht berücksichtigt.

Die Bestimmung der Kriterien der Gruppen II und III erfolgt aus bekannten Gründen nur in der peripheren Invasionszone der Primärtumors.

Innerhalb der Gruppe III unterscheiden wir in Anlehnung an die schwedischen Autoren noch eine weitere Gruppe, die sich zusätzlich zu dem Befall der axillären Lymphknoten (III b) durch ein infiltratives Wachstum des Karzinoms über die Lymphknotenkapsel hinaus ins axilläre Fettgewebe auszeichnet (III c).

2.2.4 Sexchromatinbestimmung

Die Sexchromatinbestimmung erfolgte an Tupfpräparaten, gefärbt mit Thionin nach KLINGER. Es wurden mindestens 100 Kerne an mindestens zwei verschiedenen

Stellen des Präparates analysiert. Wir benutzten folgende Einteilung der zytologischen Karzinomgruppen:

- I Sexchromatinnegativ: 0 - 9,9 % positive Kerne (mit einem Barr-Körper)
- II Sexchromatinreich positiv: mehr als 10 % positive Kerne (mit einem Barr-Körper)
- III Heterochromatinreich: Mehr als 20 % Kerne mit zwei oder mehr heterochromatischen Partikeln
- IV Mosaiktumoren: Tumoren mit regional wechselndem Gehalt an Kernen mit Sexchromatin

2.2.5 Weitere Untersuchungen

Es wurde eine Reihe von weiteren histologischen Untersuchungen mit Hilfe des Lichtmikroskops durchgeführt, und zwar über das Vorhandensein von Rundzellinfiltration, Nekrose und Mastopathie bei den Tumoren mit dem Ziel, einen eventuellen Zusammenhang zwischen diesen Parametern und der Prognose feststellen zu können. Eine ähnliche Assoziation suchten wir bei anamnestischen Angaben über eine Serie von endokrinologischen Faktoren, wie Schwangerschaft, Diabetes mellitus, Alter, Menopause und Hormontherapie. Auch die Dauer der Krebsanamnese sowie die Art der chirurgischen Behandlung und der Strahlentherapie wurde in bezug auf die Überlebenschancen in Betracht gezogen. Ebenfalls untersucht wurde die Relation zwischen den genannten endokrinologischen Faktoren und dem Vorkommen des Mammakarzinoms.

3. Ergebnisse

3.1 Vorkommen

3.1.1 Vorkommen der verschiedenen Karzinomtypen

Die Inzidenz der verschiedenen histologischen Karzinomformen des Primärtumors zwischen Januar 1960 und Dezember 1966 ist in Tabelle 6 aufgeführt. Am häufigsten sind die Mischformen ohne spezielle Eigenschaften. In unserem Material beträgt die Zahl 147 (33,5 %). Darauf folgte das Szirrhus-Karzinom mit 90 (20,5 %) und das invasive lobuläre Karzinom mit 60 (13,7 %). Das Komedokarzinom dagegen kam in 48 Fällen (10,9 %) vor (s. Abb. 1).

3.1.2 Vorkommen der verschiedenen Malignitätsgrade

Tabelle 7 zeigt das Vorkommen der verschiedenen Malignitätsgrade nach HULTBORN und TÖRNBERG bei unseren 439 untersuchten Fällen. In 2 Fällen (0,45 %) war der Malignitätsgrad leider nicht feststellbar. Vorwiegend war Malignitätsgrad IIIa mit 152 Fällen (34,6 %); darauf folgte Grad IIa mit 110 Fällen (25 %). Da die Malignitätsstufe I eine Fallzahl von 30 Patientinnen (6,8 %) betraf, ergab sich somit bei unserem Untersuchungsmaterial eine große Mehrheit von 292 Fällen (66,5 %) ohne Metastasen (Häufigkeitsverteilung s. Abb. 2).

3.1.3 Sexchromatinbestimmung

Uns lagen Thionin-Präparate von 110 Fällen vor, so daß nur bei diesen Patienten der Barr-Körper-Bestand feststellbar war. Tabelle 8 zeigt die Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen zytologischen Karzinomgruppen. Hier ist ein Überwiegen von positiven Formen (61,8 %) deutlich.

3.1.4 Diabetes mellitus

Von unserem Material kam eine Diabetes mellitus nur bei 14 Patientinnen (3,2 %) vor.

Histologische Form des Primärtumors			Vorkommen	
			Anzahl der Fälle	%
Morbus Paget			1	0,2
Lobulär	in situ		12	2,7
	invasiv		60	13,7
Ductus	vorwiegend intraduc- tuläres Wachstum	Komedo	48	10,9
		Cribiform	9	2,0
		Papillär	9	2,0
	vorwiegend extraduc- tuläres Wachstum	Kolloid-Karzinom (Gallert)	20	4,6
		Medulläres Kar- zinom mit lym- phoidem Stroma	8	1,8
		Spindelzell- karzinom	1	0,2
		Plattenepithel- karzinom	2	0,4
Carcinoma ohne spezielle Eigen- schaften	Adenoid	5	1,1	
	Solidum simplex	21	4,8	
	Solidum szirrhus	90	20,5	
	Solidum medullare	6	1,4	
Mischformen			147	33,5
Gesamt			439	

Tab. 6: Mammakarzinomfälle zwischen Januar 1960 und Dezember 1966

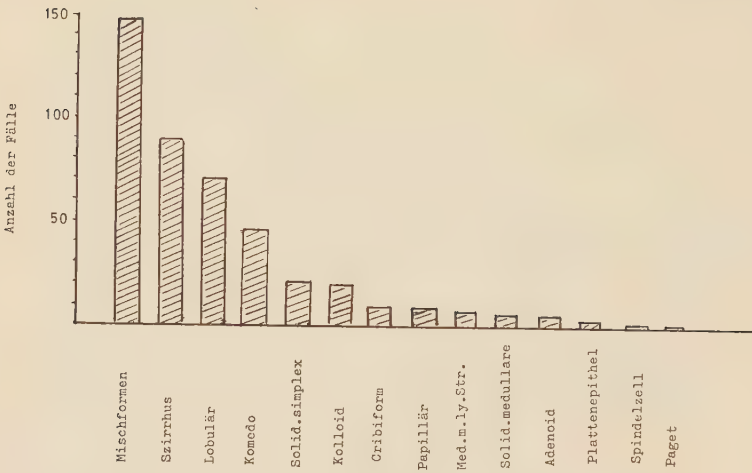


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der histomorphologischen Karzinomformen bei den 439 Mammakarzinomen in unserer Serie

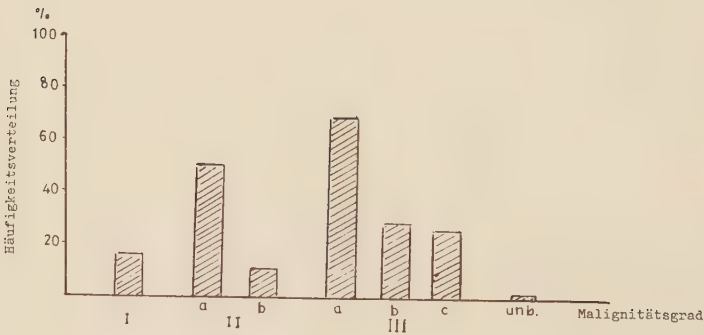


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der Malignitätsgrade bei 439 Mammakarzinomen

Malignitäts- grad		Anzahl der Fälle							Gesamt	
		1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	Anzahl	%
I		2	3	2	12	-	4	7	30	6,8
II	a	18	27	22	8	10	9	16	110	25
	b	4	6	8	1	-	4	2	25	5,7
III	a	14	18	27	20	27	24	22	152	34,6
	b	7	10	5	5	14	11	11	63	14,4
	c	9	3	1	16	8	10	10	57	13,0
Unbekannt		2	-	-	-	-	-	-	2	0,4
Gesamt		56	67	65	62	59	62	68	439	100

Tab. 7: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Malignitätsgrade (439 Fälle)

Sexchromatinbestand	Vorkommen	
	Anzahl	%
Negativ	25	22,7
Positiv	68	61,8
Heterochromatinreich	13	11,8
Mosaik	4	3,6
Gesamt	110	100

Tab. 8: Relation zwischen Barr-Körper-Bestand und Vorkommen des Mammakarzinoms (110 Fälle)

3.1.5 Vorkommen des Mammakarzinoms beim Mann

Bei 2 Männern im Alter von 72 - 83 Jahren kam ein Mammakarzinom in unserer Serie vor. Bei dem älteren Patienten handelte es sich um ein epidermoides Plattenepithelkarzinom. 4 Jahre später starb der Patient an einem Adenokarzinom des Colon. Der 72-jährige Patient hatte eine 1 1/2-jährige Mammatumoranamnese und zeigte Malignitätsgrad IIIB. Nach der Ablatio überlebte dieser mehr als 5 Jahre und starb ohne Rezidiv durch andere Ursachen. Es ergab sich also in unserer Serie eine Inzidenz von Mammakarzinom beim Mann in weniger als 0,4 % der Fälle.

3.1.6 Vorkommen des Mammakarzinoms in den verschiedenen Altersstufen

Tabelle 2 zeigt eine deutliche Häufung von Mammakarzinomfällen im Alter von 40 - 80 Jahren mit einem klaren Anstieg bis in das 7. Lebensjahrzehnt. Danach sinkt die Kurve ungefähr mit gleicher Geschwindigkeit ab (s. Abb. 3).

3.1.7 Vorkommen des Mammakarzinoms und Gestationszahl

Wie Tabelle 3 und Abbildung 12 zu entnehmen ist, ergab unsere Studie eine klare Abnahme der Brustkrebsfälle mit dem Anstieg der Gestationszahl.

3.2 Malignitätsgrad

3.2.1 Tumor-Anamnese und Malignitätsgrad

Der Zusammenhang zwischen Zeitraum der Vorgeschichte und Malignitätsgrad konnte wegen mangelnder Information nur in 319 Fällen untersucht werden. Wie Tabelle 9 zeigt, hatte die Mehrzahl (143 Fälle = 44,8 %) eine Vorgeschichte, die zwischen 2 und 12 Monaten lag. Weitere 119 Patientinnen (37,3 %) gaben eine Vorgeschichte von weniger als 2 Monaten an, während nur in 57 Fällen (17,9 %) die Dauer der Anamnese mehr als 12 Monate betrug. Der Maligni-

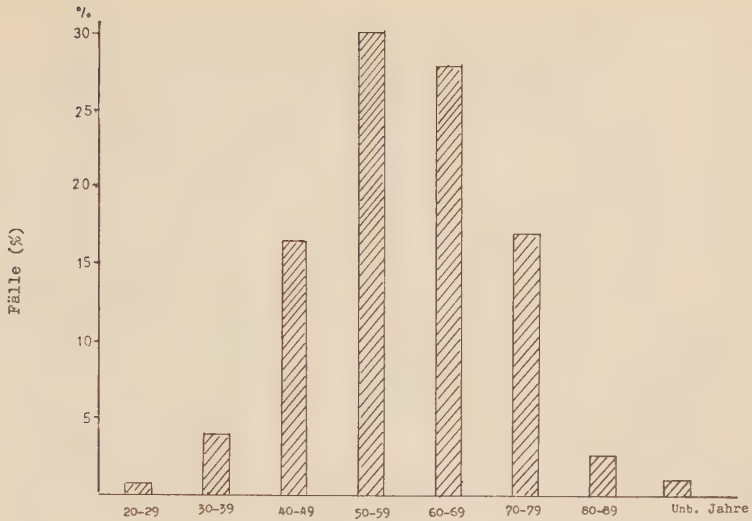


Abb. 3: Altersspezifische Inzidenz des Mammakarzinoms, bezogen auf 439 Fälle

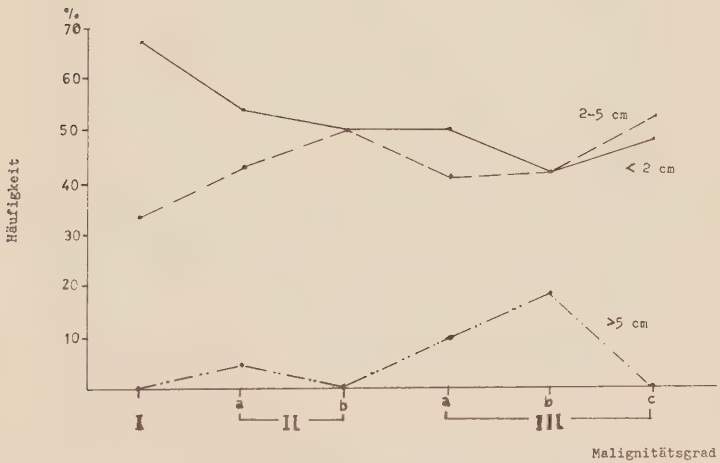


Abb. 4: Häufigkeit von Mammatumoren verschiedener Größenordnungen bei den 3 Malignitätsgraden, bezogen auf 111 Fälle

Malignitätsgrad		Anzahl der Fälle	Anamnesen					
			< 2 Monate		2-12 Monate		>12 Monate	
			Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
I		22	5	22,7	12	54,4	5	22,7
II	a	73	34	46,6	26	35,6	13	17,8
	b	17	7	41,2	8	47,0	2	11,8
III	a	114	34	29,8	59	51,8	21	18,4
	b	49	22	44,9	22	44,9	5	10,2
	c	44	17	38,6	16	36,4	11	25,0
Gesamt		319	119	37,3	143	44,8	57	17,9

Tab. 9: Relation zwischen Brustkrebs-Anamnese und Malignitätsgrad (319 Fälle)

Malignitätsgrad		Anzahl der Fälle		Tumorgröße (Durchmesser)					
				< 2 cm		2-5 cm		>5 cm	
I		3		2		1		-	
II	a	28	30	15	16	12	13	1	1
	b	2		1	(53,3%)	1	(43,3%)	-	(3,3%)
III	a	42	78	21	37	17	34	4	7
	b	17		7	(47,7%)	7	(43,5%)	3	(8,8%)
	c	19		9		10		-	
Gesamt		111		55		48		8	

Tab. 10: Relation zwischen Tumorgröße und Malignitätsgrad, bezogen auf 111 Fälle

tätsgrad IIIa kam am häufigsten vor, und zwar in 41 % der Gruppe mit einer Anamnese unter einem Jahr und 36,8 % der Fälle mit einer Anamnesedauer von über 12 Monaten. Ein Vergleich der drei Gruppen zeigt überhaupt keine Korrelation zwischen Dauer der Anamnese und Malignitätsgrad sowohl bei invasiven als auch bei nicht invasiven Formen.

3.2.2 Tumorgroße und Malignitätsgrad

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse unserer Untersuchungen hinsichtlich dieses Parameters in 111 Fällen. Außer der Feststellung, daß die Tumoren größeren Durchschnitts (über 5 cm) sehr selten vorkommen (8 Fälle = 7,2 %), konnten wir keinerlei Parallelität zwischen dem Umfang des Tumors und dem Grad der Malignität feststellen (s. Abb. 4).

3.2.3 Alter und Malignitätsgrad

Aus der Tabelle 11 ist das Vorkommen der verschiedenen Malignitätsgrade in verschiedenen Altersstufen zu entnehmen. In dieser Studie trat der Brustkrebs am häufigsten in dem 6. und 7. Lebensjahrzehnt auf. Am meisten betroffen waren die Frauen zwischen 50 und 59 Jahren. Der Malignitätsgrad IIIa kam am häufigsten vor, und zwar in 47 (37,9 %) der Frauen im 7. Lebensjahrzehnt und in 45 Fällen (34,1 % bei Frauen zwischen 50 und 60 Jahren. Die 5. und 8. Lebensjahrzehnte scheinen mit 72 gegen 75 Fälle gleich betroffen zu sein. Malignitätsgrad III kam im 6. und 7. Lebensjahrzehnt am häufigsten vor (s. Abb. 5).

In unserer Studie wurden nur 3 Fälle bei Frauen im 3. Lebensjahrzehnt gefunden, von denen nur einer Metastasen aufwies. Zwei Fälle waren jedoch von Malignitätsgrad III.

3.2.4 Rundzellinfiltration und Malignitätsgrad

Wie Tabelle 12 zeigt, fanden wir eine Rundzellin-

Alter	Malignitätsgrad							Gesamt
	I	II		III			Unbe- kannt	
		a	b	a	b	c		
20-29	-	1	-	1	1	-	-	3
30-39	1	5	-	6	4	2	-	18
40-49	11	23	3	16	14	5	-	72
50-59	6	28	10	45	19	22	2	132
60-69	5	28	11	47	16	17	-	124
70-79	7	20	1	28	9	10	-	75
80-89	-	2	-	8	-	1	-	11
Unbekannt	-	3	-	1	-	-	-	4
Gesamt	30	110	25	152	63	57	2	439

Tab. 11: Vorkommen der Malignitätsgrade bei den verschiedenen Altersstufen

Malignitäts- grad		Anzahl der Fälle	Rundzellinfiltration	
			Anzahl der Fälle	%
I		21	7	33,3
II	a	78	31	39,7
	b	18	10	55,6
III	a	108	32	29,6
	b	46	19	41,3
	c	41	10	24,4
Gesamt		312	109	34,9

Tab. 12: Korrelation zwischen Malignitätsgrad und Rundzellinfiltration

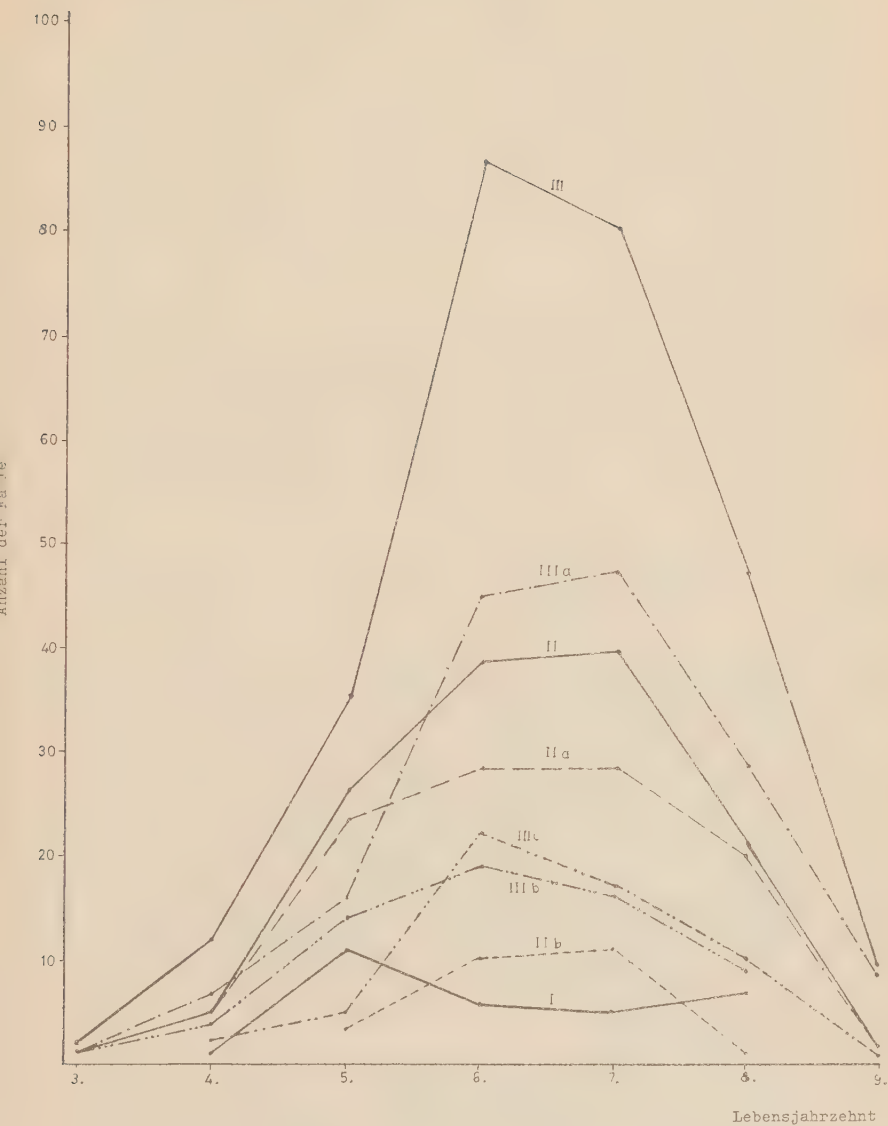


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Malignitätsgrade von 435 Mamma-karzinomen in den verschiedenen Altersstufen

filtration in 33,3 % der Fälle mit Malignitätsgrad I. Der Anteil bei Malignitätsgrad II betrug 42,7 %, was einen deutlichen Anstieg zeigt. Bei Malignitätsgrad III wurde eine starke Rundzellinfiltration in 31,3 % der Fälle beschrieben. Dieser paradoxe Befund bei Grad II und III ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, daß bei diesem Stadium die destruktiven Prozesse überwiegen und zum großen Teil eine Mononuklearzellinfiltration verdecken.

3.2.5 Nekrose und Malignitätsgrad

Wie im Falle der Rundzellinfiltration wurden 312 Fälle für diesen Parameter untersucht. Am häufigsten wurden nekrotische Veränderungen bei Malignitätsgrad I gefunden (42,8 %). Danach rangierten Malignitätsgrad II und III mit 35,4 % bzw. 32,3 % (s. Tabelle 13).

3.2.6 Mastopathie und Malignitätsgrad

Wie aus Tabelle 14 hervorgeht, wurde eine gleichzeitige Mastopathie am häufigsten bei Malignitätsgrad I festgestellt (71,4 %). Beinahe so hoch (66,7 %) war dieses gleichzeitige Vorkommen an Mastopathie und Brustkrebs bei Grad II b. Dann folgten der Häufigkeit nach Karzinome des Grades IIIa mit 63,9 %, IIIb mit 58,7 % und IIIc mit 56,1 %. Mit Ausnahme eines steilen Abfallens bei Grad IIa scheint die Kurve des Mitauftretens der Mastopathie allmählich mit der Erhöhung des Malignitätsgrades abzusinken.

3.3 Überlebenszeit

Bei 126 der 439 in dieser Studie untersuchten Fälle war der Todeszeitpunkt unbekannt. In 10 weiteren Fällen trat der Tod durch nichtkrebsbedingte Ursachen ein, von denen 7 vor Erreichung der 5-Jahres-

Malignitäts- grad		Anzahl der Fälle	Nekrose	
			Anzahl der Fälle	%
I		21	9	42,8
II	a	78	30	38,5
	b	18	4	22,2
III	a	108	35	32,4
	b	46	17	37,0
	c	41	11	26,8
Gesamt		312	106	34

Tab. 13: Korrelation zwischen Malignitätsgrad
und Nekrose

Malignitäts- grad		Anzahl der Fälle	Mastopathie	
			Anzahl der Fälle	%
I		21	15	71,4
II	a	78	36	46,2
	b	18	12	66,7
III	a	108	69	63,9
	b	46	27	58,7
	c	41	23	56,1
Gesamt		312	182	58,3

Tab. 14: Korrelation zwischen Malignitätsgrad
und Mastopathie

Überlebensgrenze starben. In einem weiteren Fall war der Malignitätsgrad wegen mangelnden Materials nicht eruierbar. Unsere diesbezügliche Studie bezieht sich daher auf 305 Fälle. Von diesen erreichten 158 (51,8 %) die 5-Jahres-Grenze. Der Zeitpunkt unserer Studie erlaubte die Feststellung einer Überlebenszeit von 10 Jahren bei 32 (10,6 %) Patientinnen, die vermutlich der endgültigen 10-Jahres-Überlebensquote nicht entsprechen.

3.3.1 Überlebenszeit bei den verschiedenen Karzinomformen

Tabelle 15 zeigt die Überlebenszeit bei den verschiedenen histologischen Karzinomformen bei den 305 Fällen. 103 Frauen wiesen zur Zeit der Operation Metastasen auf. Von diesen lebten immer noch 34 (33 %) 5 Jahre später. Von den 202 Frauen, die zur Zeit der Operation keine Metastasen aufwiesen, lebten 124 Frauen (61,4 %) noch 5 Jahre nach der Operation. Bei 55 Fällen kam ein lobuläres Karzinom vor, von denen 45 Fälle ein invasives Wachstum zeigten. Von den 10 Fällen mit lobulärem Carcinoma in situ waren noch 9 Patientinnen (90 %) 5 Jahre nach der Operation am Leben. Von den 45 invasiven Fällen wurden in 15 Fällen (33,3 %) zur Zeit der Operation Metastasen diagnostiziert. 5 (33,3 %) von diesen Frauen lebten mehr als 5 Jahre. Dagegen lebten 21 (70 %) von den 30 Frauen, die zur Zeit der Operation keine Metastasen hatten, über 5 Jahre nach der Operation. Von 26 Fällen mit Szirrhus-Karzinom und Metastasen lebten 7 Frauen (26,9 %) noch 5 Jahre später; dagegen lebten 16 Frauen (44,4 %) von 36 mit Szirrhus-Karzinom, jedoch ohne Metastasen zur Zeit der Operation, mehr als 5 Jahre später.

Die Einschränkung der Überlebenschancen durch das Vorhandensein von Metastasen zur Zeit der operativen Behandlung wird hier ganz deutlich. Abb. 6 zeigt die relativen 5-Jahres-Überlebensraten der verschie-

Histologische Karzinomform des Primärtumors		Anzahl der Fälle	mit axillären Ly-Kn-Metast.		ohne axilläre Ly-Kn-Metast.		Gesamt-5-Jahres- überlebensrate	%
Paget		1	-	-	0	1	-	
Lobulär	In situ	10	-	-	-	10	9	90
	Invasiv	45	15	5	33,3	30	21	70
	Gesamt	55	15	5	33,3	40	30	75
		33	17	3	17,6	16	11	68,8
vorwiegend intraduct. Wachstum	Komedo	8	-	-	0	8	7	87,5
	Cribiform	4	-	-	0	4	4	100
	Papillär	14	5	4	80	9	7	77,8
	Kolloid (Gallert)	5	1	-	0	4	4	100
Ductus vorwiegend extroduct. Wachstum	Med.-Ca. mit lym.Str.	1	-	-	0	1	1	100
	Spindelzell-Ca.	2	1	-	0	1	-	0
	Plattenepithel-Ca.	5	4	2	50	1	-	0
	Adenoid	17	4	1	25	13	6	46,2
Ca. ohne spezielle Eigenschaften	Solidum simplex	62	26	7	26,9	36	16	44,4
	Solidum scirrhosum	4	2	1	50	2	1	50
	Solidum medullare	94	28	11	39,3	66	37	56,1
Mischformen		305	103	34	33	202	124	61,4
Gesamt								

Tab. 15: 5-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen histologischen Karzinomformen unter Berücksichtigung des Vorhandenseins von axillären Lymphknotenmetastasen

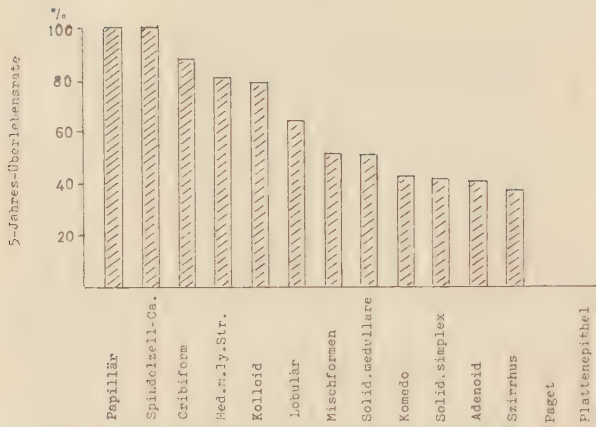


Abb. 6: 5-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen histomorphologischen Karzinomformen, bezogen auf 305 Fälle

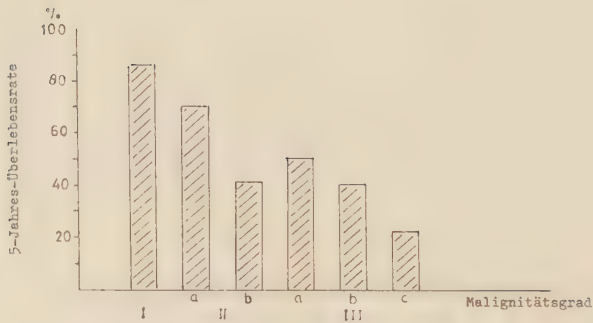


Abb. 7: Beziehung zwischen Malignitätsgraden und Überlebenszeit

denen Karzinomformen.

3.3.2 Malignitätsgrad und Überlebenszeit

Die Relation zwischen Malignitätsgrad und Überlebenszeit des gesamten Krankengutes (439 Fälle) ist aus Tabelle 16 zu entnehmen. Tabelle 17 zeigt das Vorkommen der verschiedenen Malignitätsgrade nach HULTBORN und TÖRNBERG bei den 305 ermittelten Fällen. Am meisten kam die Malignitätsstufe IIIa vor, nämlich in 105 Fällen (34,4 %). Von diesen lebten 52 (49,5 %) weniger als 5 Jahre und 53 (50,5 %) mehr als 5 Jahre nach der Operation. Darauf folgte in Häufigkeit die Malignitätsstufe IIa mit 76 Fällen (24,9 %). Hier zeigten sich die Überlebenschancen - mit 53 Fällen (69,7 %) nach mehr als 5 Jahren - größer. Von Grad IIIb gab es 45 Fälle (14,8 %). Von diesen Patientinnen lebten 18 (40 %) 5 Jahre nach der Operation, während 27 Fälle (60 %) die 5-Jahres-Grenze nicht erreichten. Die Häufigkeit des Malignitätsgrades IIIc war mit 41 (13,4 %) fast genau so hoch wie bei der Malignitätsstufe IIIb. Hier zeigten sich die Überlebenschancen jedoch stärker begrenzt: 32 Patientinnen (78 %) starben innerhalb der 5-Jahres-Grenze (s. Abb. 7). Von den 305 Patientinnen lebten etwas über die Hälfte, nämlich 158 Frauen (51,8 %), 5 Jahre nach der Operation.

3.3.3 Rundzellinfiltration und Überlebenszeit

In Tabelle 18 zeigen wir die Relation zwischen Malignitätsgrad und Überlebenszeit in Zusammenhang mit Rundzellinfiltration in der Umgebung des Primärtumors bei 305 Fällen. Eine Rundzellinfiltration wurde bei 108 (35,4 %) Fällen gefunden. 5 Jahre nach der Operation lebten noch 58 Patientinnen (53,7 %). Dagegen lebten 5 Jahre nach der Operation 100 (50,8 %) der restlichen 197 Frauen, bei denen eine Rundzellinfiltration nicht beobachtet wurde.

Malignitätsgrad		Vorkommen		Überlebenszeit (Jahre)				Überlebenszeit unbekannt
				< 5 J.		> 5 J.	> 10 J.	
				Tod durch Ca.	Tod durch andere Ursachen			
I		Anzahl	%	3		15	3	9
						18		
II	a	110	25,0	23	2	39	14	32
					53			7
	b	25	5,7	10	1	5	2	
							7	
III	a	152	34,6	52	3	45	8	44
					55			17
	b	63	14,4	27	1	15	3	
					18			16
	c	57	13,0	32	-	7	2	
							9	
Malignitätsgrad unbekannt		2	0,4	-	-	1	-	
Gesamt		439	100	147	7	127	32	125
				154		159		

Tab. 16: Überlebenszeit bei den verschiedenen Malignitätsgraden

Malignitätsgrad		Vorkommen		5-Jahres-Überlebensrate	
		Anzahl	%	Anzahl	%
I		21	6,9	18	85,7
II	a	70	24,9	53	69,7
	b	17	5,6	7	41,2
III	a	105	34,4	53	50,5
	b	45	14,8	15	40
	c	41	13,4	9	22,0
Gesamt		305	100	158	51,8

Tab. 17: 5-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen Malignitätsgraden

Malignitäts- grad		Anzahl der Fälle	Rundzellinfiltration			>5 Jahre Überlebende	
			Befund	Anzahl	%	Anzahl	%
I		21	+	7	33,3	6	85,7
			-	14	66,7	12	85,7
II	a	76	+	31	40,8	22	71,0
			-	45	59,2	31	68,9
	b	17	+	10	58,8	4	40
			-	7	41,2	3	42,9
III	a	105	+	31	29,5	15	48,4
			-	74	70,5	38	51,4
	b	45	+	19	42,2	9	47,4
			-	26	57,8	9	34,6
	c	41	+	10	24,4	2	20
			-	31	75,6	7	22,6
Gesamt		305	+ -	108 197	35,4 64,6	158	51,8

Tab. 18: 5-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen Malignitätsgraden unter Berücksichtigung des Vorhandenseins von Rundzellinfiltration

Nach diesen Ergebnissen zu urteilen, scheint die Rundzellinfiltration eine sehr fragliche Bedeutung zu den Überlebenschancen der Betroffenen zu haben. Von 21 Fällen des Malignitätsgrades I erreichten 18 (85,7 %) die 5-Jahres-Grenze. 14 Fälle (66,7 %) zeigten keine Rundzellinfiltration; trotzdem lebten 12 Patientinnen (85,7 %) 5 Jahre nach der Operation. Aus 76 Fällen des Malignitätsgrades IIa wurde bei 45 Fällen (59,2 %) keine Rundzellinfiltration gefunden. 31 (68,9 %) von diesen Patientinnen erreichten die 5-Jahres-Grenze. Von 105 Fällen des Grades IIIa wurde eine Rundzellinfiltration in 31 Fällen (29,5 %) gefunden. Von diesen lebten nur 15 Patientinnen (48,4 %) 5 Jahre nach der Operation. Dagegen überlebten 5 Jahre 38 (51,4 %) der 74 Frauen, bei denen eine Rundzellinfiltration nicht gefunden worden war. Es ergab sich im allgemeinen kein deutlicher Zusammenhang zwischen Mononuklearzellinfiltration und Überlebenszeit. Dies wird besonders klar, wenn die 5-Jahres-Überlebensrate bei Malignitätsgrad IIIa mit Rundzellinfiltration (48,4 %) und ohne Rundzellinfiltration (51,4 %) sowie die 5-Jahres-Überlebensrate bei Malignitätsgrad IIa mit und ohne Rundzellinfiltration (71 bzw. 68,9 %) betrachtet wird (s. Abb. 8). Nur bei Malignitätsgrad IIb zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Rundzellinfiltration hinsichtlich der 5-Jahres-Überlebensrate (47,4 bzw. 34,6 %).

3.3.4 Nekrose und Überlebenszeit

In Tabelle 19 haben wir das Vorkommen von Nekrosen im histologischen Material in Zusammenhang mit Malignitätsgrad und Überlebenszeit bei diesen Fällen zusammengestellt. Fast alle 21 Frauen, die den Malignitätsgrad I aufwiesen, erreichten die 5-Jahres-Grenze, gleich, ob Nekrosen vorhanden waren oder nicht. Bei Malignitätsgrad IIa waren die Überlebenschancen ebenfalls etwa relativ gleich, egal, ob Nekrosen vorhanden waren oder nicht. Bei Malignitätsgrad IIIa scheint es ganz deutlich zu sein, daß

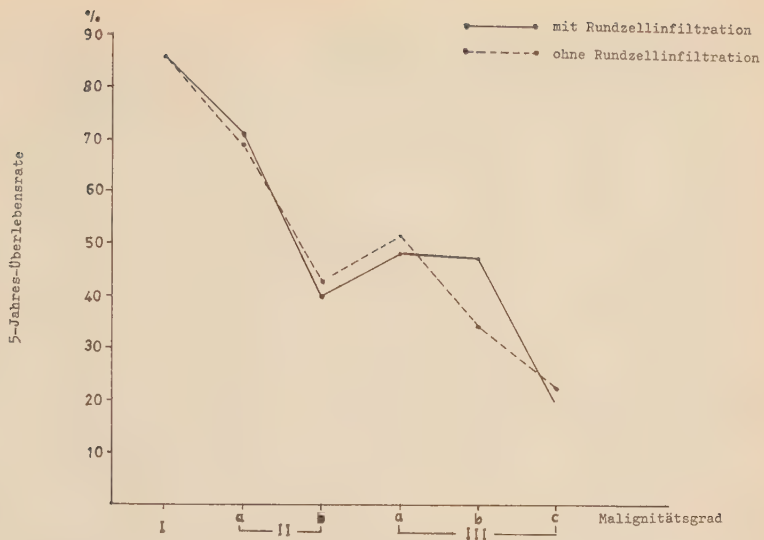


Abb. 8: Relation zwischen Malignitätsgrad und Überlebensrate unter Berücksichtigung des Vorhandenseins von Rundzellinfiltration

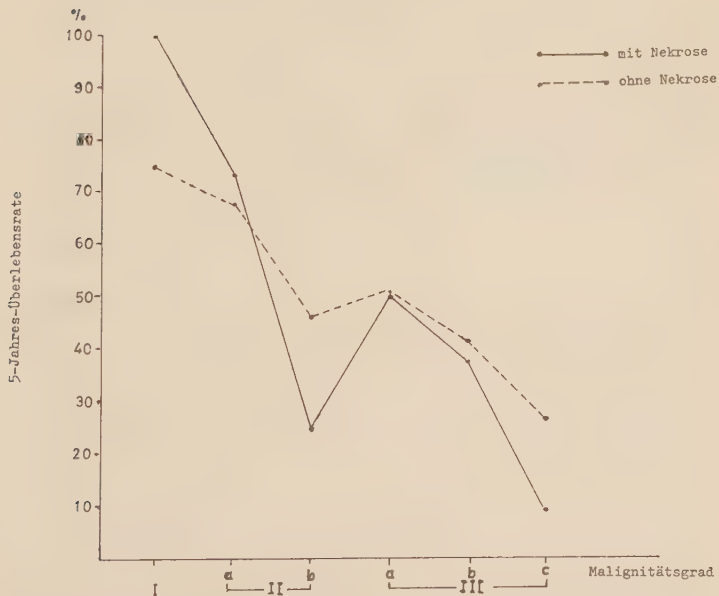


Abb. 9: Relation zwischen Malignitätsgrad und Überlebensrate unter Berücksichtigung des Vorhandenseins von Nekrose

Malignitäts- grad		Anzahl der Fälle	Nekrose			Überlebende	
			Befund	Anzahl	%	Anzahl	%
I		21	+	9	42,9	9	100
			-	12	57,1	9	75
II	a	76	+	30	39,5	22	73,3
			-	46	60,5	31	67,4
	b	17	+	4	23,5	1	25
			-	13	76,5	6	46,2
III	a	105	+	34	32,4	17	50
			-	71	67,6	36	50,7
	b	45	+	16	35,6	6	37,5
			-	29	64,4	12	41,4
	c	41	+	11	26,8	1	9,1
			-	30	73,2	8	26,7
Gesamt		305	+ -	104 201	34,1 65,9	158	51,8

Tab. 19: 5-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen Malignitätsgraden unter Berücksichtigung des Vorhandenseins von Nekrose

das Auftreten von Nekrosen kaum eine Rolle spielt, denn sowohl bei den Fällen mit Nekrose wie bei denen ohne Nekrose waren fast genausoviel Patientinnen (17 bzw. 36) nach 5 Jahren am Leben wie die unter der 5-Jahres-Grenze gestorbenen (17 bzw. 35). Nur bei Malignitätsgrad IIb und IIIc war die Überlebenszeit bei Vorhandensein von Nekrosen im histologischen Material deutlich geringer (25 % bzw. 9,1 % erreichte die 5-Jahres-Grenze) als bei Nichtvorhandensein von Nekrosen (46,2 % bzw. 26,7 %), s. Abb. 9. Schlüsse sind hieraus jedoch nicht zu ziehen, denn die Anzahl der Patienten mit Nekrosen bei diesen Malignitätsgraden war statistisch unbedeutend (4 bzw. 11).

3.3.5 Mastopathie und Überlebenszeit

Unsere Studie zu diesem Parameter bezieht sich auf 305 Fälle. Wie aus Tabelle 20 hervorgeht, kam eine Mastopathie am häufigsten (67 Fälle) in der Malignitätsstufe IIIa vor. Von diesen Patientinnen lebten trotzdem mehr als die Hälfte (36 = 53,7 %) 5 Jahre nach der Operation. Sonst findet man unerwarteterweise in allen Malignitätsstufen eine längere Überlebenszeit bei Patientinnen, bei denen eine Mastopathie diagnostiziert wurde als bei denen, die keine hatten (s. Abb. 10).

Eine Mastopathie kam in 179 Fällen (58,7 % des Untersuchungsmaterials) vor. Von diesen lebten 99 (55,3 %) 5 Jahre nach der Operation. Von den Patienten ohne Mastopathie (126 Fälle bzw. 41,3 %) erreichten 59 (46,9 %) die 5-Jahres-Überlebensgrenze.

3.3.6 Sexchromatinbestand und Überlebenszeit

Uns lagen Thionin-Präparate von 110 Fällen vor, so daß nur bei diesen Patienten der Barr-Körper-Bestand feststellbar war. Da die Überlebenszeit in

Malignitäts- grad		Anzahl	Mastopathie			> 5 Jahre Überlebende	
			Befund	Anzahl der Fälle	%	Anzahl	%
I		21	+	15	71,4	14	93,3
			-	6	28,6	4	66,7
II	a	76	+	36	47,4	26	72,2
			-	40	52,6	27	67,5
	b	17	+	12	70,6	5	41,7
			-	5	29,4	2	40
III	a	105	+	67	63,8	36	53,7
			-	38	36,2	17	44,7
	b	45	+	26	57,8	14	53,8
			-	19	42,2	4	21,0
	c	41	+	23	56,1	4	17,4
			-	18	43,9	5	27,8
Gesamt		305	+ -	179 126	58,7 41,3	158	51,8

Tab. 20: 5-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen Malignitätsgraden unter Berücksichtigung des Vorhandenseins von Mastopathie

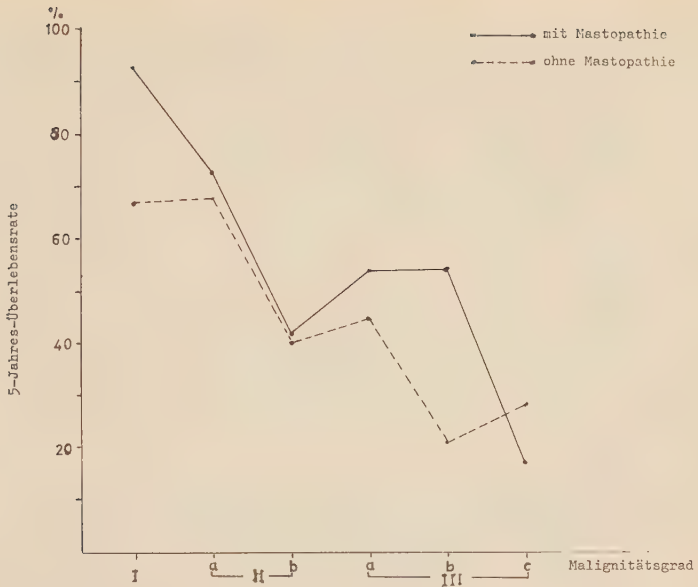


Abb. 10: Relation zwischen Malignitätsgrad und Überlebenszeit unter Berücksichtigung des Vorhandenseins von Mastopathie

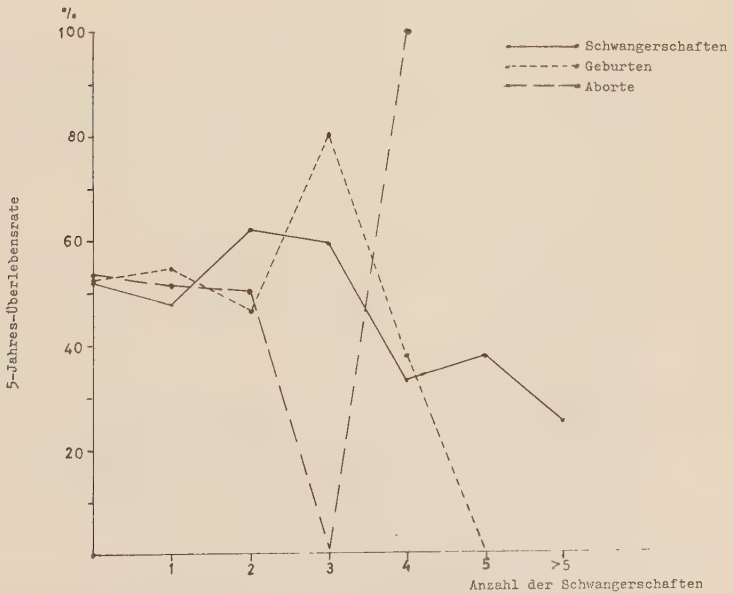


Abb. 11: Relation zwischen Schwangerschaften-Anzahl und 5-Jahres-Überlebensrate

41 Fällen nicht eruiert werden konnte, beschränkt sich unsere Studie bezüglich dieses Parameters auf 69 Fälle. Wie Tabellen 21 und 22 zeigen, war die Überlebenszeit bei negativem und positivem Sexchromatinbestand ungefähr gleich. 9 (56,3 %) der 16 Patientinnen mit negativem Sexchromatinbestand überlebten mehr als 5 Jahre, während 55 % bei positivem Barr-Körper-Befund diese Grenze erreichte. Bei den Frauen mit heterochromatinreichen Tumoren fanden wir eine 5-Jahres-Überlebensquote von 44,4 %. In der Gruppe der Mosaik-Formen ergab sich sogar bei 75 % der Fälle ein Überschreiten der 5-Jahres-Grenze.

Ein Vergleich zwischen dem Sexchromatinbestand des Primärtumors und dem axillären Lymphknoten in 22 dieser Fälle ergab die in der Tabelle 23 aufgeführten Ergebnisse. Wie zu erwarten, gab es Parallelbefunde in Primärtumor und Lymphknotenmetastasen. Ein Zusammenhang zwischen Prognose und Differenzen zwischen Primärtumor und Lymphknotenmetastasen hinsichtlich des Sexchromatinbestandes war also in diesem geringen Untersuchungsmaterial nicht zu ermitteln. 16 Fälle zeigten einen Malignitätsgrad von IIIc, 2 von IIIb, 3 von IIb und 1 von IIc.

3.3.7 Schwangerschaft und Überlebenszeit (s.Abb. 11)

Die Ergebnisse zu diesem Parameter sind in Tabellen 24, 25 und 26 aufgeführt. Eine etwaige Reziprozität zeigte sich zwischen der Anzahl der Schwangerschaften - Geburten und / oder Aborte - und den Überlebenschancen. Eine genaue Parallelität besteht auch zwischen den Ergebnissen bei Frauen, die die 5-Jahres-Grenze erreicht haben und bei Frauen, die weniger als 5 Jahre lebten. Es scheint also, als ob die gefundene Reziprozität mehr mit dem Alter der Frauen zusammenhängt als tatsächlich mit der Schwangerschaftszahl, denn - wie wir schon gesehen haben -

Sexchromatinbestand	Überlebenszeit (Jahre)			Vorkommen	
	< 5	> 5	> 10	Anzahl	%
Negativ	7	9	-	16	23,2
		56,3 %			
Positiv	18	21	1	40	58
		55 %			
Heterochromatinreich	5	4	-	9	13
		44,4 %			
Mosaik	1	3	-	4	5,8
		75 %			
Gesamt	31	37	1	69	100
		55,1 %			

Tab. 21: Relation zwischen Sexchromatinbestand im Primärtumor und Überlebenszeit

Sexchromatinbestand im Primärtumor	Überlebenszeit (Durchschnitt in Jahren)
Negativ	> 3,9
Positiv	> 3,8
Heterochromatinreich	> 3,8
Mosaik	> 3,2

Tab. 22: Relation zwischen Sexchromatinbestand im Primärtumor und Überlebenszeit (im Durchschnitt), bezogen auf 69 Fälle

Sexchromatinbestand im Primärtumor	Sexchromatinbestand in Lymphknotenmetastasen				Gesamt
	Negativ	Positiv	Heterochromatinreich	Mosaik	
Negativ	13	-	-	-	13
Positiv	2	-	-	1	3
Heterochromatinreich	3	-	2	-	5
Mosaik	-	-	-	1	1
Gesamt	18	-	2	2	22

Tab. 23: Korrelation zwischen Sexchromatinbestand im Primärtumor und in den axillären Lymphknotenmetastasen

Anzahl der Schwangerschaften	Überlebenszeit (Jahre)			Gesamt
	<5	>5	>10	
0	25	24	3	52
		51,9 %		
1	22	14	6	42
		47,6 %		
2	13	19	2	34
		61,8 %		
3	9	10	3	22
		59,1 %		
4	4	2	-	6
		33,3 %		
5	5	3	-	8
		37,5 %		
>5	3	1	-	4
		25 %		
Gesamt	81	73	14	168
		51,8 %		

Tab. 24: Relation zwischen Anzahl der Schwangerschaften (Geburten und/oder Aborte) und Überlebenszeit

Anzahl der Geburten	Überlebenszeit			Gesamt
	< 5 J.	> 5 J.	> 10 J.	
0	32	29	6	67
		52,2 %		
1	20	20	4	44
		54,5 %		
2	20	14	3	37
		46,0 %		
3	2	7	1	10
		80 %		
4	5	3	-	8
		37,5 %		
5	2	-	-	2
		0 %		
>5	-	-	-	-
		-		
Gesamt	81	73	14	168
		51,8 %		

Tab. 25: Relation zwischen Anzahl der Geburten und Überlebenszeit

Anzahl der Aborte	Überlebenszeit			Gesamt
	<5 J.	>5 J.	>10 J.	
0	52	51	8	111
		53,2 %		
1	21	16	6	43
		51,2 %		
2	5	5	-	10
		50 %		
3	3	-	-	3
		0 %		
4	-	1	-	1
		100 %		
5	-	-	-	-
		-		
> 5	-	-	-	-
		-		
Gesamt	81	73	14	168
		51,8 %		

Tab. 26: Relation zwischen Anzahl der Aborte und Überlebenszeit

sind die Frauen in späteren fruchtbaren Jahren gefährdeter als die jüngeren. Eine größere Schwangerschaftszahl setzt ein höheres Alter voraus. Eine ähnliche Relation findet man zwischen der Anzahl der Schwangerschaften und dem Vorkommen von Brustkrebs in unserem Material (s. Abb. 12).

3.3.8 Hormontherapie und Überlebenszeit

Von den 28 Frauen, die eine postoperative Hormonbehandlung erhielten, erreichten 10 (35,7 %) die 10-Jahres-Überlebensgrenze (Tabelle 27). Von den 16 Fällen des Malignitätsgrades III lebten nur 5 Patientinnen (31,2 %) mehr als 5 Jahre. Von den 12 metastasierenden Fällen waren nur 2 (16,7 %) 5 Jahre nach der Operation am Leben.

Die Hormonbehandlung wurde in allen oben zitierten 28 Fällen nicht genau beschrieben. In 17 Fällen jedoch wurde mit Sicherheit eine Androgen- bzw. Anabolikatherapie durchgeführt (Tabelle 28). Von den hierin enthaltenen 9 Fällen mit Metastasen lebte nur 1 Patientin (11,1 % der Fälle) mehr als 5 Jahre. Von den 17 Fällen erhielten 3 Frauen eine zusätzliche Behandlung mit Zytostatika ("Endoxan"). Eine zeigte zur Zeit der Diagnosestellung den Malignitätsgrad I; sie war 45 Jahre alt. Diese Patientin lebte 10 Jahre nach der Operation. Die anderen 2 waren beide 55 Jahre alt, zeigten Malignitätsgrad IIb bzw. IIIa und starben vor Erreichung der 5-Jahres-Grenze.

Tabelle 29 zeigt die Überlebensrate bei den 13 Patientinnen, die nach der Operation eine Behandlung mit Zytostatika erhielten. Nur 15,4 % erreichten die 5-Jahres-Überlebensgrenze.

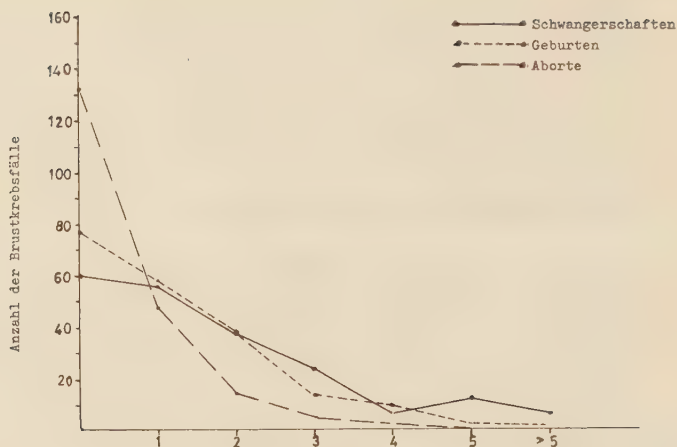


Abb. 12: Relation zwischen Gestationen-Anzahl und Vorkommen des Mammakarzinoms in unserem Material, bezogen auf 199 Fälle

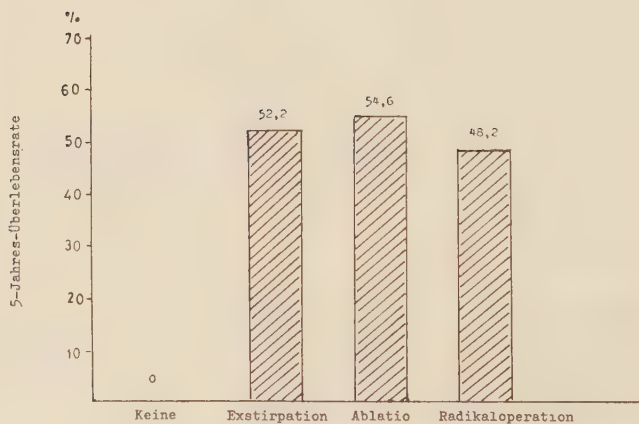


Abb. 13: Relation zwischen chirurgischer Behandlung des Mammakarzinoms und Überlebensrate, bezogen auf 295 Fälle

Malignitäts- grad		Alter	Überlebenszeit			Gesamt
			< 5 J.	> 5 J.	>10 J.	
I		78; 45		1	1	2
				2 = 100 %		
II	a	40-79	3	1	2	6
				3 = 50 %		
	b	55-60	4	-	-	4
				0 %		
III	a	51-74	5	3	-	8
				3 = 37,5 %		
	b	37-57	2	1	-	3
				1 = 33,3 %		
	c	45-79	4	1	-	5
				1 = 20 %		
Gesamt			18	7	3	28
				10 = 35,7 %		

Tab. 27: Überlebensrate bei 28 postoperativ mit Hormonen behandelten Fällen (in 17 Fällen mit Androgenen und Anabolika; in den restlichen 11 Fällen wurde der Hormontyp nicht spezifiziert). In 3 Fällen wurde auch mit Zytostatika behandelt.

Malignitäts- grad		Alter	Überlebenszeit			Gesamt
			< 5 J.	> 5 J.	>10 J.	
I		45	-	-	1	1
				1 = 100 %		
II	a	78;40	1	-	1	2
				1 = 50 %		
	b	55-60	3	-	-	3
				0 %		
III	a	51-74	2	3	-	5
				3 = 60 %		
	b	45;57	2	1	-	3
				1 = 33,3 %		
	c	56-79	3	-	-	3
0 %						
Gesamt			11	4	2	17
				6 = 35,3 %		

Tab. 28: Überlebensrate bei 17 postoperativ mit Androgenen bzw. Anabolika behandelten Fällen. Zum Teil wurden auch Zytostatika ("Endoxan") angewandt.

Malignitäts- grad		Alter (Jahre)	Überlebenszeit (Jahre)			Gesamt
			< 5 J.	> 5 J.	> 10 J.	
I		-	-	-	-	-
				-		
II	a	39-40	1	-	1	2
				1 = 50 %		
	b	55	1	-	-	1
				0 %		
III	a	38-55	4	-	-	4
				0 %		
	b	27-64	4	1	-	5
				1 = 20 %		
	c	53	1	-	-	1
				0 %		
Gesamt			11	1	1	13
				2 = 15,4 %		

Tab. 29: Überlebensrate bei 13 postoperativ mit Zytostatika ("Endoxan") vom Äthylenimin-Typ behandelten Fällen. In 3 Fällen wurden auch Androgene angewandt.

3.3.9 Diabetes mellitus und Überlebenszeit

50 % der Mammakrebs-Patientinnen, bei denen eine gleichzeitige Erkrankung an Diabetes mellitus vorkam, erreichten die 5-Jahres-Überlebensgrenze (s. Tabelle 30). Eine Frau der letzten Gruppe war 78 Jahre alt als die Diagnose von Mammakarzinom gestellt wurde (diese zeigte allerdings den Malignitätsgrad I). Die jüngste Patientin war 45 Jahre alt zur Zeit der Diagnosestellung. Sie wies den Malignitätsgrad IIIb auf und starb innerhalb der 5-Jahres-Grenze. Die älteste Patientin war 79 Jahre alt als der Mammatumor diagnostiziert wurde. Sie hatte eine 2-jährige Krebsanamnese, zeigte den Malignitätsgrad IIIc und lebte weniger als 5 Jahre. Der Zeitpunkt des Auftretens des Diabetes mellitus sowie eine Zeitrelation zwischen Diabetes- und Brustkrebsentstehung waren nicht eruierbar. Andere Zusammenhänge zwischen Alter, Krebsanamnese und Überlebenszeit dieser Diabetikerinnen waren bei diesem geringen Krankengut (14 Fälle) nicht zu ermitteln.

3.3.10 Chirurgische Behandlung und Überlebenszeit

Die Überlebenszeit war in 126 Fällen nicht bekannt. In 18 weiteren Fällen war die Art der Operation nicht feststellbar. Für diesen Parameter beziehen sich deshalb unsere Untersuchungen auf 295 Fälle. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 31 zu ersehen. Dabei ergeben sich die besten Resultate bei den Fällen, bei denen die einfache Ablatio durchgeführt wurde (45,6 % überlebten mehr als 5 Jahre). Beinahe gleiche Resultate erzielte die bloße Exstirpation (52,2 %), die allerdings nur in 23 Fällen ohne Metastasen durchgeführt wurde. Die Radikaloperation erzielte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 48,2 %, d.h. beinahe so hoch wie die Ablatio, obwohl sie meistens bei metastasierenden Fällen angewendet wurde (s. Abb. 13). Von den 6 Patientinnen, bei de-

Malignitätsgrad		Alter (Jahre)	Tumor-Anamnese (Monate)	Überlebenszeit (Jahre)			Gesamt
				< 5	> 5	> 10	
I		78	24	-	1	-	1
					1		
II	a	61-68	1-12	2	1	1	4
					2		
	b	59-62	1-4	1	-	2	3
					2		
III	a	54-61	1-8	2	1	1	4
					2		
	b	45	7	1	-	-	1
					-		
	c	79	24	1	-	-	1
					-		
Gesamt				7	3	4	14
					7 = 50 %		

Tab. 30: Korrelation zwischen Malignitätsgrad und Überlebenszeit bei 14 Fällen von gleichzeitiger Mammakarzinom-Erkrankung und Diabetes mellitus

Art der Operation	Anzahl der Fälle	>5-Jahres-Überlebende	
		Anzahl	%
Keine (nur P.E.)	6	0	0
Exstirpation	23	12	52,2
Ablatio	185	101	54,6
Radikaloperation	81	39	48,2
Gesamt	295	152	51,5

Tab. 31: Beziehung zwischen Art der Operation und Überlebenschancen

nen kein chirurgischer Eingriff vorgenommen wurde, starben alle vor Erreichung der 5-Jahres-Grenze.

Tabelle 32 zeigt die 5-Jahres-Überlebensrate nach der Operation bei den verschiedenen Malignitätsgraden, bezogen auf 294 Fälle, da in einem Fall der Grad nicht eruierbar war. Hier besteht sowohl bei der Exstirpation als auch bei der Ablatio und Radikaloperation eine klare inverse Relation zwischen Malignitätsgrad und Überlebensrate. Man findet ähnliche Kurven bei der Ablatio und der Radikaloperation (s. Abb. 14). Bei Malignitätsgrad IIIa findet man jedoch eine viel höhere 5-Jahres-Überlebensrate nach der Radikaloperation (66,7 %) als nach der Ablatio (48 %). Diese Differenz ist aus Abb. 15 zu ersehen.

3.3.11 Strahlenbehandlung und Überlebenszeit

Unsere Studie über die Überlebenszeit bei den verschiedenen Karzinomformen bezieht sich auf 296 Fälle, da bei unserem Krankengut (439 Fälle) die Überlebenszeit bei 126 nicht feststellbar war, während in 7 weiteren Fällen der Tod durch krebsfremde Ursachen eintrat und in 10 Fällen unbekannt war, ob eine Bestrahlungstherapie durchgeführt wurde oder nicht. Tabelle 33 zeigt die 5-Jahres-Überlebensrate bei diesen 296 Fällen, unterteilt in nichtbestrahlte und bestrahlte. Letztere Gruppe, die aus 284 Fällen bestand, wurde wiederum unterteilt in nur Vorbestrahlte, nur Nachbestrahlte und Vor- und Nachbestrahlte. 51,1 % der Bestrahlten erreichte die 5-Jahres-Überlebensgrenze. Daß dieser Prozentsatz mit der 5-Jahres-Überlebensrate für die gesamten 296 Fälle beinahe übereinstimmt (51,7 %) ist dadurch zu erklären, daß von letzteren nur 12 Frauen keiner Strahlentherapie unterzogen wurden. Von den nichtbestrahlten Patientinnen lebten 7 (58,3 %) 5 Jahre nach der Operation. Diese Überlebensrate liegt zwar

Art der Operation	Malignitätsgrad		Anzahl der Fälle		Überlebensrate			
					< 5 J.	> 5 J.		
						Anzahl	%	
Keine (nur P.E.)	I		-		-	-	-	
	II	a	2	2	2	0	0	0
		b		-	-	-	-	
	III	a	4	1	1	0	0	0
		b		2	2	0	0	
		c		1	1	0	0	
Exstir- pation	I		2		0	2	100	100
	II	a	12	12	6	6	50	50
		b		-	-	-	-	
	III	a	9	9	5	4	44,4	44,4
		b		-	-	-	-	
		c		-	-	-	-	
Ablatio	I		12		1	11	91,7	66,1
	II	a	59	47	13	34	72,3	
		b		12	7	5	41,7	
	III	a	113	75	39	36	48	44,2
		b		21	13	8	38,1	
		c		17	11	6	35,3	
Radikal- operation	I		5		1	4	80	63,2
	II	a	19	13	3	10	76,9	
		b		6	4	2	33,3	
	III	a	57	15	5	10	66,7	40,4
		b		23	13	10	43,5	
		c		19	16	3	15,8	
Gesamt			294		143	151	51,4	

Tab. 32: Beziehung zwischen Art der Operation und Überlebensrate unter Berücksichtigung der verschiedenen Malignitätsgrade

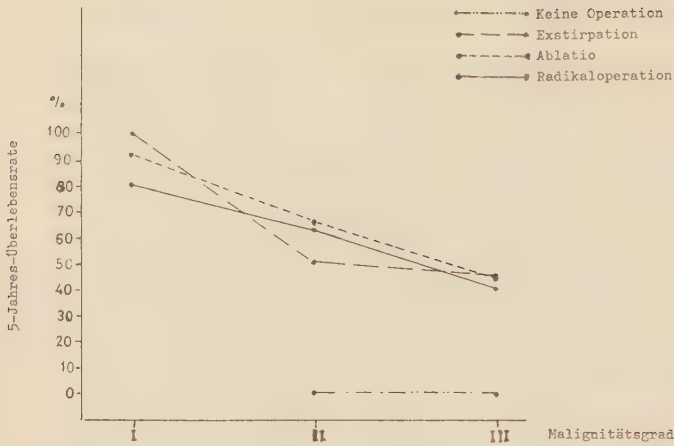


Abb. 14: Beziehung zwischen Operation und Überlebenszeit bei den drei Malignitätsgraden, bezogen auf 294 Fälle

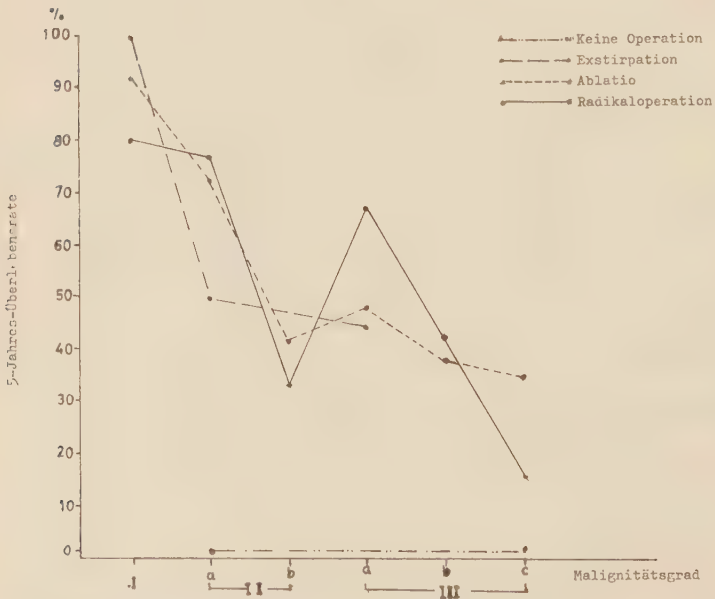


Abb. 15: Beziehung zwischen Operation und Überlebenszeit bei den verschiedenen Malignitätsgraden, bezogen auf 294 Fälle und mit Unterteilung der Malignitätsstufen

Strahlentherapie	Anzahl der Fälle	5-Jahres-Überlebensrate	
		Anzahl	%
Nur vorbestrahlt	52	25	48,1
Nur nachbestrahlt	149	80	53,7
Vor- und nachbe- strahlt	83	41	49,4
Bestrahlt	284	145	51,1
Nicht bestrahlt	12	7	58,3
Gesamt	296	153	51,7

Tab. 33: 5-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen Strahlentherapiegruppen,bezogen auf 296 Fälle

etwas höher als bei den Bestrahlten, jedoch muß berücksichtigt werden, daß die Gruppe der Nichtbestrahlten wesentlich kleiner und deshalb statistisch nicht vergleichbar ist. Unter den Bestrahlten fanden wir die höchste 5-Jahres-Überlebensrate (53,7 %) bei den nur Nachbestrahlten. Darauf folgte die Gruppe der Vor- und Nachbestrahlten mit 49,4 %. Die niedrigste 5-Jahres-Überlebensrate (48,1 %) zeigte die Gruppe der nur Vorbestrahlten.

Aus Tabelle 34 ist die Überlebenszeit bei den verschiedenen Karzinomformen, unterteilt nach den oben erwähnten Bestrahlungsgruppen, zu ersehen. Die entsprechenden 5-Jahres-Überlebensraten haben wir in Tabelle 35 erfaßt. Der paradoxe Befund einer 5-Jahres-Überlebensrate von 100 % bei dem bestrahlten Spindelkarzinom gegenüber 0 % bei dem bestrahlten Paget findet sicherlich auch eine Erklärung in der niedrigen Fallzahl, nämlich 1 Fall pro Karzinomform. Bei den verschiedenen Typen war ein Vergleich zwischen bestrahlten und nichtbestrahlten Fällen nicht immer möglich, denn, wie vorher erwähnt, kam ein nichtbestrahlter Fall sehr selten vor (s. Abb. 16). Ein solcher Vergleich war nur bei dem lobulären, cribriformen und Kolloid-Karzinom sowie bei den Mischformen möglich. Bei den ersten 3 fanden wir eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate unter den Nichtbestrahlten. Es handelte sich hier wieder um eine sehr kleine und statistisch unbedeutende Fallzahl (2 nichtbestrahlte Fälle pro Typ). Bei den Mischformen war die Differenz der 5-Jahres-Überlebensrate bei den Bestrahlten und Nichtbestrahlten sehr gering zugunsten der ersten (52,7 % gegenüber 50 %), es handelte sich jedoch hier auch um 2 unbestrahlte Fälle.

Ein besserer Vergleich war möglich zwischen den Gruppen der Vorbestrahlten, Nachbestrahlten und Vor- und Nachbestrahlten (Abb. 17). Lediglich bei dem Morbus Paget, Spindelzell- und adenoiden

Karzinomform	Anzahl der Fälle	Anzahl der Überlebenden											
		< 5 Jahre					> 5 Jahre					Gesamt-5-Jahres-Überlebende	
		bei den Strahlentherapiegruppen											
		Ø	V	N	VN	B	Ø	V	N	VN	B		
Paget	1	-	-	1	-	1	-	-	-	-	0	0	
Lobulär	53	-	5	7	8	20	2	5	20	6	31	33	
Komodo	32	-	4	12	3	19	-	2	9	2	13	13	
Kribiform	8	-	-	1	-	1	2	-	2	3	5	7	
Papillär	4	-	-	-	-	-	-	1	2	1	4	4	
Kolloid	14	-	-	1	2	3	2	1	5	3	9	11	
Med.Ca.m.ly.Stroma	5	-	-	1	-	1	-	-	2	2	4	4	
Spindelzelle	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	1	
Plattenepithel	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Adenoid	5	-	-	1	2	3	-	-	2	-	2	2	
Solidum simplex	17	-	2	7	1	10	-	2	3	2	7	7	
Szirrhus	59	4	7	20	8	35	-	4	9	7	20	20	
Medullär	4	-	-	2	-	2	-	-	1	1	2	2	
Mischformen	93	1	9	16	18	43	1	10	24	14	48	49	
Gesamt	296	5	27	69	42	138	7	25	80	41	146	153	

Tab. 34: Überlebenszeit in 296 Fällen unter Berücksichtigung der verschiedenen Karzinomformen und Strahlentherapiegruppen

Ø = Nicht bestrahlt
 V = Nur vorbestrahlt
 N = Nur nachbestrahlt
 VN = Vor- und nachbestrahlt
 B = Bestrahlt

Karzi- nomform	5-Jahres-Überlebende											
	bei Strahlentherapiegruppen										Gesamt	
	Ø		V		N		VN		B			
	An- teil	%	An- teil	%	An- teil	%	An- teil	%	An- teil	%	An- teil	%
Paget	7/	-	7/	-	0/1	0	7/	-	0/1	0	0/1	0
Lobulär	2/2	100	5/10	50	20/27	74,1	6/14	42,9	31/51	60,8	33/53	62,3
Komedo	7/	-	2/6	33,3	9/21	42,9	2/5	40	13/32	40,6	13/32	40,6
Kribiform	2/2	100	7/	-	2/3	66,7	3/3	100	5/6	83,3	7/8	87,5
Papillär	7/	-	1/1	100	2/2	100	1/1	100	4/4	100	4/4	100
Kolloid	2/2	100	1/1	100	5/6	83,3	3/5	60	9/12	75	11/14	78,6
Med.Ca.m. ly.Stroma	7/	-	7/	-	2/3	66,7	2/2	100	4/5	80	4/5	80
Spindel- zell	7/	-	7/	-	1/1	100	7/	-	1/1	100	1/1	100
Platten- epithel	7/	-	7/	-	7/	-	7/	-	7/	-	7/	-
Adenoid	7/	-	7/	-	2/3	66,7	0/2	0	2/5	40	2/5	40
Solidum simplex	7/	-	2/4	50	3/10	30	2/3	66,7	7/17	41,2	7/17	41,2
Szirrhus	0/4	0	4/11	36,4	9/29	31	7/15	46,7	20/55	36,4	20/59	33,9
Medullär	7/	-	7/	-	1/3	33,3	1/1	100	2/4	50	2/4	50
Misch- formen	1/2	50	10/19	52,6	24/40	60	14/32	43,8	48/91	52,8	49/93	52,7
Gesamt	7/12	58,3	25/52	48,1	80/149	53,7	41/83	49,4	146/284	51,4	153/296	51,7

Tab. 35: 5-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen Karzinomformen, bezogen auf 296 Fälle unter Berücksichtigung der Strahlentherapiegruppen

Erläuterung zu den Strahlentherapiegruppen
s. Tab. 34

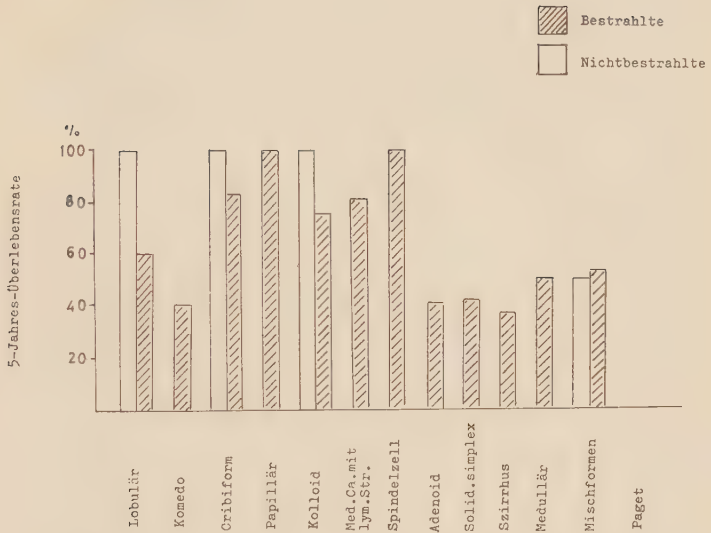


Abb. 16: Relation zwischen Karzinomform und 5-Jahres-Überlebensrate bei unserem bestrahlten und nichtbestrahlten Material, bezogen auf 296 Fälle

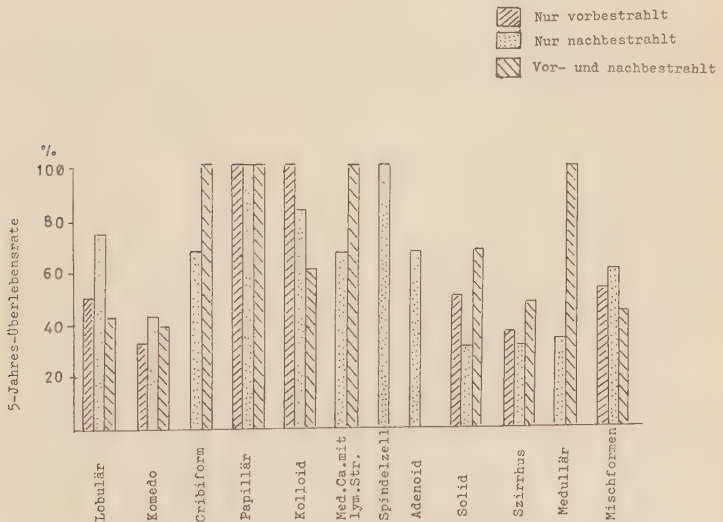


Abb. 17: Relation zwischen Karzinomform und 5-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen bestrahlten Gruppen, bezogen auf 284 Fälle

Karzinom war ein solcher Vergleich nicht möglich. Bei dem Kolloid-Karzinom erzielte die Vorbestrahlung eine höhere Überlebensrate (100 %) als die Nachbestrahlung (83,3 %) oder die Vor- und Nachbestrahlung (60 %). Bei dem lobulären Karzinom zeigten sich die besten Resultate durch die Nachbestrahlung (74,1 %). Der einzige Fall von Spindeldrüsenkarzinom wurde einer Nachbestrahlung unterzogen und erreichte die 5-Jahres-Überlebensgrenze. Die Nachbestrahlung ergab auch bessere Resultate als die anderen Methoden bei dem Komedokarzinom. Bei dem cribriformen und medullären Karzinom, bei Carcinoma solidum simplex und solidum scirrhosum sowie bei dem medullären Karzinom mit lymphoidzelliger Infiltration fanden wir die besten Resultate bei der Vor- und Nachbestrahlung. Im Falle der letztgenannten Karzinomform war ein Vergleich der 3 Untergruppen leider nicht möglich, denn es fehlte eine vorbestrahlte Gruppe.

Die Überlebenszeit bei den verschiedenen Malignitätsgraden, unterteilt nach den oben erwähnten Bestrahlungsgruppen, konnte nur in 295 Fällen untersucht werden, da in einem Fall der Malignitätsgrad nicht feststellbar war. Tabelle 36 zeigt die Überlebenszeit dieser Patientinnen. In Tabelle 37 sind die 5-Jahres-Überlebensraten bei den verschiedenen Bestrahlungsgruppen angegeben. Hier wird eine Senkung der Überlebensraten bei allen bestrahlten Gruppen mit dem Anstieg des Malignitätsgrades deutlich, wogegen die nichtbestrahlte Gruppe die gleiche 5-Jahres-Überlebensrate (50 %) bei Malignitätsgrad II und III aufwies (Abb. 18). Die Gruppe der Vor- und Nachbestrahlten zeigte, wie zu erwarten, die höchste 5-Jahres-Überlebensrate bei Malignitätsgrad I (nämlich 100 % von n = 7), die niedrigste bei Malignitätsgrad III (nämlich 39 % von n = 59). Die 5-Jahres-Überlebensrate der nur nachbestrahlten

Malignitätsgrad		Anzahl der Fälle	Anzahl der Überlebenden								Gesamtzahl der 5-Jahres-Überlebenden
			< 5 Jahre				> 5 Jahre				
			bei den Strahlentherapiegruppen								
			Ø	V	N	VN	Ø	V	N	VN	
I		21	-	1	2	-	2	2	7	7	18
II	a	73	-	5	14	3	1	7	33	10	51
	b	17	1	1	5	3	-	-	6	1	7
III	a	102	1	14	17	19	1	15	18	17	51
	b	43	1	1	17	8	3	1	9	3	16
	c	39	2	5	14	9	-	-	6	3	9
Gesamt		295	5	27	69	42	7	25	79	41	152

Tab. 36: Überlebenszeit bei den verschiedenen Strahlentherapiegruppen, bezogen auf 295 Fälle unter Berücksichtigung des Malignitätsgrades

Erläuterung zu den Strahlentherapiegruppen
s. Tab. 34

Malignitätsgrad	Anzahl der Fälle	Nicht bestrahlt		Nur vorbestrahlt		Nur nachbestrahlt		Vor- und nachbestrahlt		Bestrahlt		Gesamt	
		Fallzahl	5-Jahres-Überlebende Anzahl %	Fallzahl	5-Jahres-Überlebende Anzahl %	Fallzahl	5-Jahres-Überlebende Anzahl %	Fallzahl	5-Jahres-Überlebende Anzahl %	Fallzahl	5-Jahres-Überlebende Anzahl %	Fallzahl	5-Jahres-Überlebende Anzahl %
I	21	2	2	3	2	60,7	9	7	77,8	7	7	19	16
			100						100		84,2	21	18
													85,7
II	a	13	1	12	7	58,3	47	13	40	72	69,4	73	51
	b	17	1	1	0	53,8	39	11	64,7	57	61,8	17	7
			50	13	0	58	6	4	25	16	43,7		44,2
III	a	102	2	29	15	51,7	35	36	47,2	100	50	102	51
	b	43	4	2	1	44,4	33	11	39	39	50	43	16
	c	39	2	5	0	20	9	12	25	37	24,3	39	9
Gesamt	295	12	7	52	25	48,1	148	79	53,4	83	44	283	145
			58,3								51,2	295	152
													51,5

Tab. 37: 5-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen Strahlentherapie-
gruppen unter Berücksichtigung des Malignitätsgrades (295 Fälle)

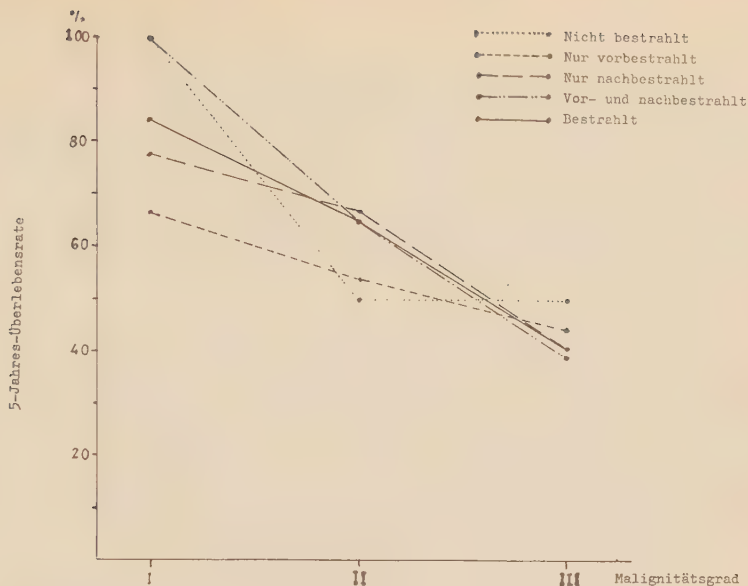


Abb. 18: Relation zwischen Malignitätsgrad und 5-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen Strahlentherapiegruppen, bezogen auf 295 Fälle

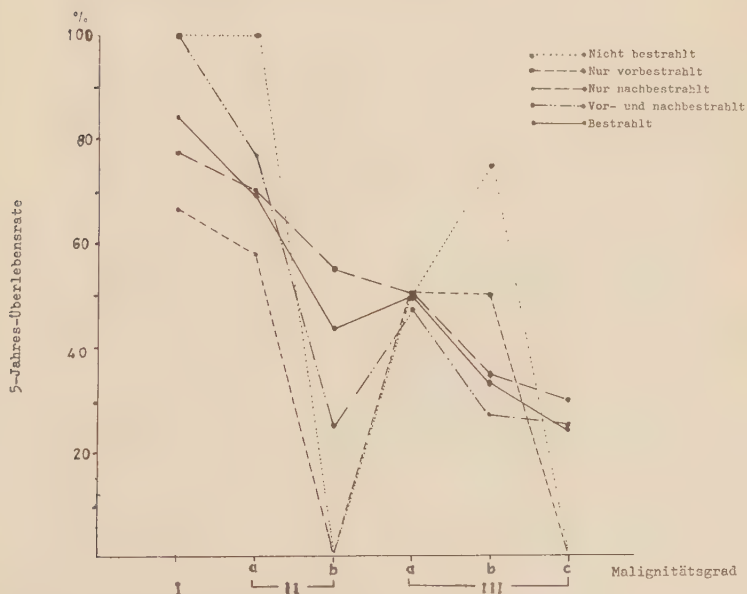


Abb. 19: Relation zwischen Malignitätsgrad (mit Unterteilung) und 5-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen Strahlentherapiegruppen, bezogen auf 295 Fälle

Gruppe war bei Malignitätsgrad I deutlich höher als bei der nur vorbestrahlten Gruppe (77,8 % bzw. 66,7 %), und ihr Absinken bei Malignitätsgrad II war etwas geringer. Alle bestrahlten Gruppen wiesen allerdings bei Malignitätsgrad III ungefähr die gleiche 5-Jahres-Überlebensrate (ca. 40 %) auf. Nur bei der vorbestrahlten Gruppe lag sie etwas höher (44,4 %).

Abb. 19 schildert die 5-Jahres-Überlebensrate der einzelnen Bestrahlungsgruppen bei den 3 Malignitätsgraden mit Unterteilung. Hier findet man sowohl bei den nur Vorbestrahlten als auch bei den Nichtbestrahlten eine steile Senkung der 5-Jahres-Überlebensrate auf 0 % bei Malignitätsgrad IIb (jeweils $n = 1$) und wieder bei Malignitätsgrad IIIc ($n = 5$ bzw. 2). Das Absinken der Überlebensrate bei den Vor- und Nachbestrahlten ist weniger stark bei Malignitätsgrad IIb. Am günstigsten scheint jedoch die 5-Jahres-Überlebensrate der nur Nachbestrahlten, deren Kurve allmählich absinkt und bei Malignitätsgrad IIIc die höchste 5-Jahres-Überlebensrate aufweist (30 %). Die Kurve der Nichtbestrahlten zeigt bei Malignitätsgrad IIIb eine sehr hohe Überlebensrate (75 %). Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß es sich hier lediglich um eine ursprüngliche Gesamtzahl von 4 Patientinnen handelt.

Aus den Vorbestrahlten und Vor- und Nachbestrahlten ergaben sich insgesamt 135 vorbestrahlte Patientinnen. Die Nachbestrahlten und Vor- und Nachbestrahlten ergaben eine Gesamtzahl von 232 Fällen. Unter Berücksichtigung der verschiedenen Malignitätsgrade haben wir in Tabelle 38 die Überlebenszeit bei allen 135 vorbestrahlten Fällen und von 231 der Gesamtzahl von 232 nachbestrahlten Fällen (da der Malignitätsgrad in einem Fall nicht eruierbar war) aufgezeichnet. Hier findet man eine 5-Jahres-Überlebensrate bei den gesamten Vorbestrahlten (48,9 %), die fast genau

Malignitätsgrad		Gesamt-Vorbestrahlte				Gesamt-Nachbestrahlte			
		Anzahl der Fälle	Überlebenszeit			Anzahl der Fälle	Überlebenszeit		
			<5 J.	>5 J.			<5 J.	>5 J.	
				Anzahl	%			Anzahl	%
I		10	1	9	90	16	2	14	87,5
II	a	25	8	17	68	60	17	43	71,7
	b	5	4	1	20	15	8	7	46,7
III	a	65	33	32	49,2	71	36	35	49,3
	b	13	9	4	30,8	37	25	12	32,4
	c	17	14	3	17,6	32	23	9	28,1
Gesamt		135	69	66	48,9	231	111	120	51,9

Tab. 38: Überlebenszeit (in Jahren) bei den Gesamt-Vorbestrahlten und Gesamt-Nachbestrahlten, bezogen auf 135 bzw. 231 Fälle unter Berücksichtigung des Malignitätsgrades

Gesamte Vorbestrahlte = Nur Vorbestrahlte (52) + Vor- und Nachbestrahlte (83)

Gesamte Nachbestrahlte = Nur Nachbestrahlte (148) + Vor- und Nachbestrahlte (83)

mit der der nur Vorbestrahlten (48,1 %) übereinstimmt. Bei den gesamten Nachbestrahlten liegt die 5-Jahres-Überlebensrate (51,9 %) nur wenig unter der der nur Nachbestrahlten (53,7 %). Auch die Kurve der 5-Jahres-Überlebensrate bei den gesamten Vorbestrahlten, bezogen auf die Malignitätsgrade (s. Abb. 20), verhält sich zum größten Teil wie bei den nur Vorbestrahlten (Abb. 19). Die Ähnlichkeit zwischen dem Verlauf der entsprechenden Kurven bei den gesamten Nachbestrahlten und den nur Nachbestrahlten ist noch deutlicher.

3.3.12 Chirurgische Behandlung plus Strahlentherapie und Überlebenszeit

Die Beziehung zwischen chirurgischer Behandlung und 5-Jahres-Überlebensrate bei den verschiedenen Malignitätsgraden wurde in 290 Fällen unter Berücksichtigung der Strahlentherapie untersucht (s. Tabelle 39). Zur besseren Übersicht sind die Resultate in Tabelle 40 ohne Berücksichtigung des Malignitätsgrades zusammengefaßt. Daraus ist zu ersehen, daß man sowohl bei den durch Exstirpation als auch bei den durch Ablatio behandelten Fällen die überwiegende Mehrheit der 5-Jahres-Überlebenden (66,7 % von 12 bzw. 54,6 % von 97 Fällen) unter den nur nachbestrahlten Fällen findet. Unter den durch Radikaloperation behandelten Fällen befanden sich nur wenig mehr Vor- und Nachbestrahlte als nur Nachbestrahlte unter den Überlebenden (48,7 bzw. 43,6 %).

Nur bei Malignitätsgrad IIIa fanden wir unter den 5-Jahres-Überlebenden nach Ablatio (36 Fälle) eine geringfügig höhere Prozentzahl von Vorbestrahlten (14 Fälle = 38,9 %) als von Nachbestrahlten (12 Fälle = 33,3 %) oder Vor- und Nachbestrahlten (10 Fälle = 27,8 %). Dagegen stellten die nur Nachbestrahlten 67,6 % der 5-Jahres-Überlebenden bei Malignitätsgrad IIa (s. Tabelle 39). Von den

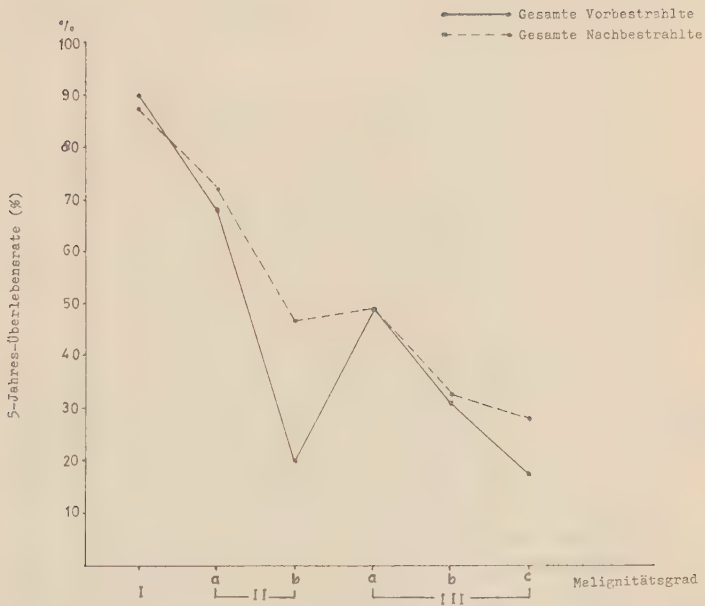


Abb. 20: Relation zwischen Malignitätsgrad und 5-Jahres-Überlebensrate bei den gesamten Vor- bzw. Nachbestrahlten (283 Fälle)

Art der Operation	Malignitätsgrad	Anzahl der Fälle	Überlebenszeit (Jahre)													
			< 5 J.				> 5 J.				Gesamt					
			Ø	V	N	VN	Ø	V	N	VN	Gesamt					
											Anzahl	%				
Nur P.E.	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	II	a	2	2	-	1	1	-	-	-	-	-	0	-	0	-
		b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	III	a	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		b	4	2	1	-	1	-	-	-	-	-	0	-	0	-
		c	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Exstirpation	I	2	-	-	-	-	-	2	-	-	2	100				
	II	a	12	12	-	-	6	-	-	-	6	-	6	50	50	
		b	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	III	a	-	9	-	1	2	2	1	-	2	1	4	44,4		
		b	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	44,4	
		c	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Ablatio	I	12	-	-	1	-	2	-	4	5	11	91,7				
	II	a	58	47	-	3	10	-	1	5	23	5	39	34	67,2	72,3
		b	11	1	1	2	2	-	-	5	-	5	-	5	45,4	
	III	a	-	75	-	11	12	16	-	14	12	10	36	48		
		b	110	18	-	1	9	3	1	-	4	-	47	5	42,7	27,8
		c	17	1	3	6	1	-	-	5	1	6	35,3			
Radikaloperation	I	5	-	1	-	-	-	-	2	2	4	80				
	II	a	19	13	-	1	-	2	-	1	4	5	12	10	63,2	76,9
		b	6	-	-	3	1	-	-	1	1	2	33,3			
	III	a	-	15	-	-	3	2	-	-	4	6	10	66,7		
		b	57	23	-	1	5	7	1	1	5	3	23	10	40,4	43,5
		c	19	1	1	8	6	-	-	1	2	3	15,8			
Gesamt		290	4	27	69	42	6	23	78	41	148	51,0				

Tab. 39: Relation zwischen chirurgischer Behandlung und Überlebenszeit bei den verschiedenen Malignitätsgraden, bezogen auf 290 Fälle unter Berücksichtigung der Strahlentherapie

Erläuterung zu den Strahlentherapiegruppen s. Tab. 34

5-Jahres-Überlebenden nach der Radikaloperation stellten bei Malignitätsgrad IIIa die nur Nachbestrahlten und die Vor- und Nachbestrahlten 40 bzw. 60 % dar. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei Malignitätsgrad IIa (40 bzw. 50 %). Bei Malignitätsgrad IIIb überwog die Zahl der nur Nachbestrahlten gegenüber den Vor- und Nachbestrahlten bei den 5-Jahres-Überlebenden (50 bzw. 30 %). In all diesen Fällen war der Anteil der Vorbestrahlten jedoch sehr gering (0 bis 10 %).

Wie Tabelle 40 zeigt, ergab sich die höchste Überlebensquote (100 %) nach der Exstirpation bei den nichtbestrahlten Frauen. Dieses Ergebnis ist jedoch u.E. völlig ohne Bedeutung, da es sich hier lediglich um einen einzigen Fall - d.h. um 4,3 % der exstirpierten Tumoren - handelt, der übrigens keine Metastasen aufwies. Sonst fand man die höchsten Lebenschancen (66,7 %) nach der Ablatio bei den nichtbestrahlten Frauen sowie nach der Exstirpation bei den vorbestrahlten Patientinnen. Nach der Ablatio war die 5-Jahres-Überlebensquote am geringsten bei den Vorbestrahlten (50 %) und den Vor- und Nachbestrahlten (48,8 %). Die Ablatio ergab die besten Resultate bei den nur nachbestrahlten Patientinnen (57 %). Dagegen war bei der Radikaloperation die 5-Jahres-Überlebensquote ungefähr gleich für nichtbestrahlte und bestrahlte Gruppen mit Ausnahme der nur Vorbestrahlten, von denen nur 33,3 % die 5-Jahres-Überlebensgrenze erreichten.

Von den 6 Fällen, bei denen nur eine Probeentnahme und keine Operation durchgeführt wurde und von denen einer nichtbestrahlt, 3 vorbestrahlt und 2 nachbestrahlt waren, erreichte keiner die 5-Jahres-Grenze.

5-Jahres-Überlebende														
Art der Operation	Anzahl der Fälle	bei den Strahlentherapiegruppen										Gesamt		
		Ø		V		N		VN		B				
		Anteil	%	Anteil	%	Anteil	%	Anteil	%	Anteil	%	Anzahl	%	
Nur P.E.	6	0 1	0	0 3	0	0 2	0	- -	-	0 5	0	0	0	
Exstirpation	23	1 1	100	2 3	66,7	8 16	50	1 3	33,3	11 22	50	12	52,2	
Ablatio	180	4 6	66,7	19 38	50	53 93	57,0	21 43	48,8	93 174	53,4	97	53,9	
Radikal- operation	81	1 2	50	2 6	33,3	17 36	47,2	19 37	51,4	38 79	48,1	39	48,2	
Gesamt	290	6 10	60	23 50	46	78 147	53,1	41 83	49,4	142 280	50,7	148	51,0	

Tab. 40: Relation zwischen chirurgischer Behandlung und Überlebenszeit bei den verschiedenen Strahlentherapiegruppen, bezogen auf 290 Fälle

Erläuterung zu den Strahlentherapiegruppen s. Tab. 34

Art der Operation	5-Jahres-Überlebende			
	Gesamt-Vorbestrahlte		Gesamt-Nachbestrahlte	
	Anteil	%	Anteil	%
Nur P.E.	$\frac{0}{3}$	0	$\frac{0}{2}$	0
Exstirpation	$\frac{3}{6}$	50	$\frac{9}{19}$	47,4
Ablatio	$\frac{40}{81}$	49,4	$\frac{74}{136}$	54,4
Radikaloperation	$\frac{21}{43}$	48,8	$\frac{36}{73}$	49,3
Gesamt	$\frac{64}{133}$	48,1	$\frac{119}{230}$	51,7

Tab. 41: Relation zwischen chirurgischer Behandlung und Überlebenszeit bei den Gesamt-Vorbestrahlten und Gesamt-Nachbestrahlten

4. Diskussion

Bei den gegenwärtig zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten kann durch eine Intensivierung der Frühdiagnostik des Brustkrebses eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse erwartet werden. Diese Tatsache konnte u.a. dadurch nachgewiesen werden, daß die Überlebensraten des Mammakarzinoms seit der Jahrhundertwende kontinuierlich von etwa 30 % auf 60 % (1960) angestiegen sind, und zwar unabhängig von den Behandlungsmethoden. Die Möglichkeiten, den Krebs mit Erfolg zu bekämpfen, liegen jedoch nicht nur im Früherkennen der bereits entstandenen Erkrankung, sondern auch in der Aufspürung - und Eliminierung aus der menschlichen Umwelt - der kanzerogenen Substanzen sowie anderer ätiologischer Faktoren. Onkogene Viren z.B. sind als Tumorerreger im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet. Die Virus-Theorie des Brustkrebses hat durch die jüngste Entdeckung von B-Partikeln in der Milch von Frauen aus verschiedenen Kontinenten neuen Boden gewonnen, da diese Partikel als morphologisch identisch mit dem Bittner-Virus erkannt wurde, der nachweislich bei den Mäusen Mammakarzinom erzeugt. Darüber hinaus spielt jedoch eine Serie von anderen Faktoren, die zum Teil unberührbar erscheinen, eine Rolle. Wir sind in unserer Studie auf die Hauptdeterminanten eingegangen, die beachtenswerterweise alle einen endokrinologischen Aspekt haben.

4.1 Ätiologische Faktoren

4.1.1 Alter

Daß zwischen Alter und Mammakarzinom Zusammenhänge bestehen, ist hinlänglich bekannt. Nach dem 65. Lebensjahr scheint das Risiko abzunehmen. Daraus kann aber nicht gefolgert werden, daß die Gefährdung geringer wird. Erfasst man mit den Neuerkrankungen nämlich die Altersstruktur der Bevölkerung und die

altersabhängige Morbidität, so ergibt sich, daß das Mammakarzinom mit dem Alter häufiger wird. Dieser Anstieg ist nicht konstant. Nach MILDNER et al. (1972) beginnt er langsam um das 20. Lebensjahr, wird deutlich höher im Präklimakterium und noch einmal um das 70. Lebensjahr herum.

Eine Gruppe japanischer Krebsforscher vertritt die Auffassung, daß das Alter eine der Hauptdeterminanten der Krebsart ist, die sich entwickelt, wenn die gleiche Spezies dem gleichen Kanzerogen während einer gleichen Zeitdauer ausgesetzt wird. Die Forschergruppe unter Leitung von Prof. Hiroshi KOBAYASHI von der Hokkaido University School of Medicine hat 1971 herausgefunden, daß beinahe alle jungen weiblichen Ratten einen Brustkrebs, ältere Ratten hingegen Leukämie entwickelten. Kobayashi's Resultate stehen damit im Gegensatz zu anders lautenden Kanzerogenese-Theorien, die einen Zusammenhang des physiologischen Alters mit der Krebsart bisher verneint hatten.

Unsere Studie zeigte eine deutliche Häufung von Mammakarzinomfällen im Alter von 40 - 80 Jahren mit einem klaren Anstieg bis in das 7. Lebensjahrzehnt. Da die meisten Fälle einen Malignitätsgrad III aufwiesen, kann man sich vorstellen, daß die Spitze der Kurve in bezug auf die Entstehung des Krebses in unserer Studie näher zum 60. Lebensjahr liegt. Dieses Ergebnis stimmt also mit den bisherigen Ergebnissen überein. Im Gegensatz zu MILDNER et al. fanden wir keinen zweiten Anstieg um das 70. Lebensjahr herum. Das Absinken nach diesem Alter war deutlich.

Eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte vielleicht darin zu finden sein, daß unser Material nicht umfangreich genug war. Unseres Erachtens spielt hierbei auch die geringe Lebenserwartung in diesem Alter eine Rolle.

4.1.2 Familiäre Häufung

Untersuchungen an 500 Patientinnen mit familiär gehäuft vorkommendem Mammakarzinom führten ANDERSON (1971) zu der Annahme von 2 erblichen Typen: Einem mit frühem Auftreten zwischen 20 und 44 Jahren, gehäufte Bilateralität und Blutgruppe O und einem mit spätem Auftreten nach dem 55. Lebensjahr zusammen mit Diabetes, Fettsucht, Hypertonus, benignen Uterustumoren und Blutgruppe A. Von 6.550 im M.D. Anderson Hospital in den Jahren 1944 - 1969 behandelten Patienten mit Mammakarzinom gaben 500 Patientinnen (7,7 %) einen oder mehrere Verwandte mit der gleichen Krankheit an. Beim Vergleich der Patientinnen mit positiver Familienanamnese mit denen ohne familiäre Häufung des Mammakarzinoms trat das familiär gehäuft auftretende Karzinom mit 9,6 % wesentlich häufiger bilateral auf als das nicht familiär auftretende mit 2,8 %. Noch deutlicher war der Unterschied bei Unterteilung der Patientinnen in 3 Altersgruppen: Eine Gruppe mit früher Diagnosestellung zwischen dem 20. und 44. Lebensjahr, eine mittlere von 45 - 54 Jahren und eine späte über 55 Jahre. Das zwischen dem 20. und 44. Jahr diagnostizierte familiär gehäuft auftretende Mammakarzinom war mit 15,5 % signifikant häufiger bilateral als das nach dem 50. Jahr mit 4,8 %. Dagegen ergab sich in der Gruppe mit nicht familiär gehäuften Mammakarzinom kein signifikanter Unterschied in der Altersverteilung der Bilateralität.

In den Familien der Patientinnen mit familiär gehäuft vorkommendem Mammakarzinom fanden sich 126 Familienmitglieder, bei denen ebenfalls ein Mammakarzinom diagnostiziert wurde. Auch bei diesen war das Mammakarzinom mit 11,9 % gehäuft bilateral und auch hier am häufigsten in der frühen Gruppe, nämlich in 17,1 %, in der mittleren Gruppe in 13,8 % und in der späten Gruppe in 7,1 %. Ein weiteres Merkmal des

familiär gehäuft vorkommenden Mammakarzinoms war das niedrige Alter zur Zeit der Diagnosestellung. Der Autor wies darauf hin, daß auch andere familiär gehäuft vorkommende Tumoren durch frühes und multiples Auftreten gekennzeichnet sind.

In der späten Gruppe fand sich eine signifikante Häufung von benignen Uterustumoren, Diabetes, Fettsucht und Hypertonus. Die Häufung von Ovarialzysten und gutartigen Mammaerkrankungen in der frühen Gruppe war nicht signifikant. Die Patientinnen der frühen Gruppe hatten signifikant häufiger die Blutgruppe 0 als eine Kontrollgruppe von 217 Familien mit anderen familiär gehäuft vorkommenden Tumoren. Die Vermutung zweier genetischer Typen wurde dadurch bestärkt, daß die Verwandten der Patientinnen mit bilateralem Mammakarzinom 3 - 4 mal so oft ebenfalls an Mammakarzinom erkrankten wie die Verwandten der Patientinnen mit unilateralem Karzinom. Die Karzinomrate der Schwestern oder Töchter von 2 erkrankten Schwestern war sogar 3 - 8 mal höher als in Kontrollen (Familien mit anderen familiär gehäuft auftretenden Tumoren).

Die Möglichkeit eines dritten, sporadischen Typs wurde auch vermutet.

Unsere Studie ergab einen viel geringeren Prozentsatz von Patientinnen mit familiärer Häufung von Mammakarzinom als bei der ANDERSON-Studie, obwohl die familiäre Häufung von Neoplasien bei unserem Krankengut bedeutend größer war (14,1 %). Im Gegensatz zu den Befunden des letztgenannten Autors gehören die Frauen in unserer Studie den verschiedensten Altersgruppen an. Mehr als die Hälfte erreichten die 5-Jahres-Grenze. Die Frage bleibt also offen, ob man wirklich von einem "erblichen Typ" sprechen kann oder ob es sich lediglich um den zu erwartenden Prozentsatz solcher Koinzidenzen einer gleichen Erkrankung von mehreren Familienmitglie-

dern handelt. Die Tatsache, daß die Konstitution erblich ist und der hormonelle Status einen anerkannten Faktor bei der Entstehung des Mammakarzinoms darstellt, spricht allerdings für den erblichen Typ. Von den 439 von uns untersuchten Mammakarzinomen gaben nur 18 (4,1 %) der Trägerinnen eine Mammakarzinomerkrankung eines Familienmitgliedes an. Von den 18 Patienten mit Familienanamnese von Mammakarzinom wiesen nur 2 eine bilaterale Erkrankung auf. Diese gehörten zu keiner bestimmten Altersgruppe. Unseren Ergebnissen ist infolgedessen kein Anzeichen einer familiären Häufung beim sogenannten erblichen Typ zu entnehmen.

4.1.3 Hormonelles Profil

Die Rolle der Steroidhormone bei der Entstehung verschiedener Krebsarten ist während der letzten 30 Jahre weitgehend studiert worden. Hinsichtlich des Brustkrebses ist bekannt, daß Östrogene eine proliferierende Wirkung auf die Milchgänge und das Stroma aufweisen, während das Progesteron unter Mitwirkung von Östrogenen eine Proliferation der Acini verursacht.

4.1.3.1 Menarche

Eine umgekehrte Korrelation zwischen dem Zeitpunkt der Menarche und dem Brustkrebsrisiko deutet auf eine besondere Bedeutung der ersten Jahre ovarialer Aktivität für die Induktion von Mammatumoren hin. STASZEWSKI (1971) fand, daß die Frauen, deren Menarche vor dem 16. Lebensjahr eintrat, ein Mammakarzinomrisiko zeigten, das 1,76 mal so hoch war wie bei denen, die eine "späte" Menarche angaben. Dieser Risikounterschied war ausgeprägter bei Frauen unter 44 Jahren als bei älteren. Er vermutet einen wahrscheinlich indirekten Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Menarche und dem Mammakarzinomrisiko und meint, daß die Ernährung einen möglichen gemeinsamen Faktor darstellt.

4.1.3.2 Menopause

Die Rolle der Menopause in der Entstehung des Brustkrebses ist von TRICHOPOULOS et al. (1972) untersucht worden. Die durch chirurgischen Eingriff induzierte Menopause wurde von einer Reduktion des Mammakarzinom-Risikos in etwa 60 % des Risikos der Frauen begleitet, die eine natürliche Menopause mit 45 bis 54 Jahren hatten. Die Senkung war am größten für die Frauen, deren Menopause vor dem 35. Lebensjahr induziert wurde; eine Induktion bis zum Alter von 50 Jahren erwies sich jedoch als verhütend. Unter den Frauen mit induzierter Menopause bis zum 35. Lebensjahr zeigte sich das Mammakarzinom-Risiko nur zu einem Drittel des mehr als 30 Jahre später erwarteten. Ein relatives Risiko erhöhte sich mit dem Zeitpunkt der natürlichen Menopause. Die Frauen mit natürlicher Menopause im Alter von 55 Jahren oder mehr zeigten zweimal das Brustkrebsrisiko, das bei denjenigen mit Menopause bis zur Vollendung des 45. Lebensjahres vorkam. Das mit natürlicher Menopause verbundene relative Risiko von Mammakarzinom war nach dem 70. Lebensjahr größer. Diese Befunde erläutern die Möglichkeit eines großen Zeitintervalles zwischen ätiologischen Ereignissen und der Entstehung des Krebses beim Menschen. Sie zeigen ferner, daß der ovariale Einfluß auf die Ätiologie des menschlichen Brustkrebses nicht auf die Karzinomfälle beschränkt ist, die während der Jahre aktiver ovarialer Funktion vorgekommen sind.

86,9 % unseres Krankengutes befanden sich im klimakterischen oder postklimakterischen Alter zur Zeit der Diagnosestellung, was das Überwiegen in diesem Alter verdeutlicht. Ein größeres relatives Risiko von Brustkrebs nach dem 70. Lebensjahr bei Frauen mit natürlicher Menopause war wegen Mangels

einer Kontrollgruppe in unserer Studie nicht feststellbar.

4.1.3.3 Kinderzahl

Die Frage hinsichtlich des Zusammenhanges von Stillen und Vorkommen des Mammakarzinoms konnte bisher nicht mit Sicherheit beantwortet werden, und wegen des Fehlens entsprechender Daten konnte unsere Studie nicht direkt zur Klärung dieses Problems beitragen. Eine ähnliche Situation finden wir bei der Korrelation zwischen Alter der Patientin bei der ersten Entbindung und dem Brustkrebsrisiko. Eine von der World Health Organisation durchgeführte und 1972 berichtete Gemeinschaftsstudie von 7 Ländern über die Bedeutung von Geburtsalter und Kinderzahl für die Häufigkeit des Mammakarzinoms zeigte übereinstimmend eine solche Parallelität. Nach dieser Studie ist für Frauen, die ihr erstes Kind im Alter von 35 Jahren oder später zur Welt bringen, das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, dreifach höher als bei Frauen, die ihre erste Entbindung im Alter von 18 Jahren und jünger erleben. Es hat sich herausgestellt, daß zumindest bis zum 30. Lebensjahr der Frauen die Risikoquote des Mammakarzinoms mit zunehmendem Alter der Erstgebärenden linear ansteigt.

Dagegen sollen die auf das erste Kind folgenden Geburten kaum einen Schutzeffekt haben, selbst wenn sie in relativ jungem Alter stattfinden. Es ist ebenfalls eine allgemein akzeptierte Tatsache, daß Nulliparae eine höhere Inzidenz des Mammakarzinoms aufwiesen als die, die ein oder mehr Kinder haben (MAC MAHON u. EISENBERG, 1968). Ferner wird behauptet, daß die durch langzeitiges Stillen und Großfamilien charakterisierten Gemeinschaften eine niedrige Inzidenz von Mammakarzinomfällen aufwiesen. Hier besteht allerdings keine deutliche Übereinstimmung mit der

WHO-Studie, die keinen zusätzlichen Schutzeffekt durch mehrere Geburten ergab. Andere genetische und hormonelle Faktoren können hier jedoch eine Rolle spielen. Darüber hinaus bleibt die Frage zur Genauigkeit solcher Statistik über Patientinnen in primitiven Gemeinschaften weiterhin offen. Auch in Gebieten, wo eine genaue Statistik möglich ist, bleibt der Zusammenhang zwischen Stillen und Krebsentstehung schwer zu bestimmen. Weder das erhebliche Absinken der Popularität des Stillens in den letzten 2 Jahrzehnten noch die immer häufiger angewandte Hormontherapie zur Ablaktation haben bisher einen deutlichen Anstieg des Vorkommens des Brustkrebses gezeigt.

In unserer Studie war die Mammakrebsquote von Frauen, die eine einzige Schwangerschaft erlebt hatten, etwas geringer als die von Nulliparae (55 bzw. 60 von 199 Fällen). Darüber hinaus fanden wir jedoch in gleicher Weise eine genaue inverse Relation zwischen Anzahl der Schwangerschaften und Tumor-Inzidenz. Die höhere Inzidenz des Mammakarzinoms bei Nulliparae scheint also - wenigstens in unserer Studie - mehr mit dem Alter, das logischerweise mit der Anzahl der Schwangerschaften zunimmt, als tatsächlich mit der Schwangerschaftszahl zusammenzuhängen. Wie von anderen Autoren gezeigt, sind die Frauen in späteren fruchtbaren Jahren gefährdeter als die jüngeren Frauen. Eine größere Schwangerschaftszahl setzt ein höheres Alter voraus, was durch den nicht unbedingt krebsabhängigen Tod für eine Senkung der Krebsquote bei "älteren" Frauen (mit einer Schwangerschaft oder mehr) gegenüber "jüngeren" Nulliparae sorgt.

Zum gleichen Schluß kommen wir, wenn wir die inverse Reprodität zwischen Anzahl von Geburten und Mammakrebsquote in unserer Studie betrachten. Hier finden wir auch eine geringere von Mammakar-

zinom betroffene Anzahl von Frauen nach einer Geburt als bei denen, die keine hatten. Die Erklärung scheint jedoch die gleiche zu sein wie im Falle der Schwangerschaft. Hinsichtlich der Anzahl der Aborte bei den Patientinnen war die Situation ähnlich. Die Patientinnen, die einen Abort erlebt hatten, bildeten eine viel kleinere Zahl als die, die keinen Abort erlebt hatten. Wiederum kommen wir auf eine inverse Reziprozität zwischen Anzahl der Aborte und Malignitätsquote.

Was vielleicht am deutlichsten in unserer Studie erschien, waren die Überlebenschancen bei den Frauen hinsichtlich dieser Parameter. Etwa 50 % der Frauen, die keine Schwangerschaft, Geburt oder Abort hatten, erreichte die 5-Jahres-Grenze. Der gleiche Prozentsatz von Frauen mit 1 Schwangerschaft, Geburt oder Abort überlebte mehr als 5 Jahre. Eigenartigerweise schienen die Überlebenschancen bei den Frauen mit 2 oder 3 Schwangerschaften um 10 % gegenüber den Frauen mit 1 Schwangerschaft zu steigen (s. Abb. 11).

4.1.3.4 Östrogen-Profil

Zur Untersuchung der Hypothese von einer wesentlichen Bedeutung der Östrogene bei der Ätiologie des Mammakarzinoms stellte MAC MAHON (1971) fest, daß besonders in jungen Jahren das Östrogenprofil im Harn von Nordamerikanerinnen und japanischen Frauen erheblich differiert: In der asiatischen Bevölkerung mit dem geringeren Mammakarzinom-Risiko war das Verhältnis des in Tierversuchen nichtkarzinogenen und sogar nicht kanzerogenen wirksamen Östriols zum karzinogenen Östron und Östradiol wesentlich höher als bei den untersuchten Amerikanerinnen.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Experimenten an Mäusen hat BYRD jr. et al. (1971) gefunden,

daß eine Langzeitanwendung von Östrogenen keineswegs die Mammakarzinomfrequenz erhöht. Es scheint sogar, daß es bei Patientinnen, die Östrogene einnehmen, zu einem Aufschub in der Entwicklung eines Mammakarzinoms kommt. Darüber hinaus soll es auch weniger häufig zur Entwicklung von anderen Karzinomen gekommen sein als man erwarten dürfte. An 511 Frauen, die nach einer Hysterektomie mit einer östrogenen Substitutionstherapie begonnen hatten, wurde eine 9 und mehr Jahre umfassende Nachuntersuchung durchgeführt. Das Alter der Frauen bei Beginn der Östrogentherapie lag zwischen 27 und 52 Jahren, im Mittel bei 34. Bei 45 Patientinnen entstanden gutartige Erkrankungen der Brust, die alle operativ angegangen wurden. Ein Mammakarzinom kam in 9 anderen Fällen vor, 4 davon hatten axillare Metastasen. Alle wurden einer radikalen Ablatio mammae unterzogen. Doppelseitiges Auftreten wurde nie beobachtet. Im Untersuchungszeitraum kam es zu keinem Todesfall an Mammakarzinom. In der Durchschnittsbevölkerung ist die Häufigkeitsrate des Mammakarzinoms bei Frauen unter 40 eher niedrig; in späteren Lebensjahren steigt sie dann rapide an. Diese Forschergruppe hingegen fand das erste Karzinom erst bei einer 50-jährigen und die erwartete Häufigkeit wurde erst in einem Alter von 60 Jahren erreicht. Somit bestand aus erklärlichen Gründen eine auffallende Verzögerung im Einsetzen des Mammakarzinoms bei Frauen, die mit Östrogenen therapiert worden waren im Vergleich zu anderen Frauen.

Allerdings bleibt die Frage offen, ob diese Verzögerung tatsächlich durch die Östrogentherapie und nicht durch die indizierte Menopause verursacht wurde oder ob das Ergebnis auf beide Faktoren zurückzuführen ist.

4.1.3.5 Hormonbehandlung

Die Kontroversen über die möglichen Langzeiteffekte der hormonellen Kontrazeption mit Östrogenen und Gestagenen in bezug auf die Frage, ob solche Ovulationshemmer zu Präcancerosen führen sowie der Verdacht, daß Prolaktin bei dem Wachstum von hormonabhängigen Tumoren eine wichtige Rolle spielen kann, werden hier nicht erörtert. Wichtig ist die Tatsache, daß die Erfolge eines differenzierten Hormoneinsatzes beim generalisierten Mammakarzinom recht beachtlich sind und daß die Behandlung mit Östrogenen bisher ein wichtiger Teil dieser Therapie gewesen ist. Mindestens 1/3 der Brustneoplasmen lassen sich auf hormonellem Wege beeinflussen. Neben Ovariectomie, Adrenalectomie und Hypophysektomie bewähren sich Gaben von Östrogenen, Androgenen, Anabolika, Kortikoiden und in jüngster Zeit auch von Gestagenen. Die Behandlung mit gegengeschlechtlichem Hormon, also Testosteron, ist wegen der virilisierenden Effekte und psychischen Risiken zu Gunsten der Anabolika fast völlig aufgegeben worden. In unserer Studie hatten 35,3 % der Frauen, die mit Androgenen bzw. Anabolika behandelt wurden, die 5-Jahres-Grenze erreicht. Diese Zahl ist durchaus gering, wenn man bedenkt, daß 52,3 % des gesamten Materials mehr als 5 Jahre überlebten. Gewiß ist die Zahl der untersuchten, mit Androgen-Anabolika behandelten Patientinnen sehr gering (17) und reicht für eine statistische Auswertung nicht aus. Auffallend ist jedoch die Tatsache, daß von den 13 mit Zytostatika behandelten Fällen nur 2 (15,4 %) die 5-Jahres-Grenze erreichten. Die anscheinend ungünstigen Ergebnisse sind sicherlich darauf zurückzuführen, daß die hier zitierten Hormonbehandlungen erst bei fortgeschrittenen Fällen eingesetzt werden.

4.2 Vorkommen von histologischen Typen und Malignitätsgraden

4.2.1 Tumortyp

Bei der Beurteilung des prognostischen Wertes der verschiedenen Tumortypen war es zuerst wichtig, eine allgemein akzeptierte Nomenklatur zu verwenden. Wir haben deshalb die von der UICC anerkannten folgenden 8 Typen eingeschlossen:

- a. Lobuläres Karzinom
- b. Cribiformes Karzinom
- c. Intrakanalikuläres Karzinom (Komedokarzinom)
- d. Intraepidermales Karzinom (Paget)
- e. Spindelzellkarzinom (Karzinosarkom)
- f. Cystosarcoma phylloides
- g. Adenozystisches Karzinom
- h. Medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma

Diese 8 Typen hatten wir in eine modifizierte Klassifizierung von STEWART eingegliedert. Für eine Einteilung der Tumoren ohne spezielle Eigenschaften mußten wir jedoch die Einteilungsmethode nach v. ALBERTINI berücksichtigen. Es war auch notwendig, die am häufigsten vorkommenden Mischformen separat zu betrachten.

Der in unserem Untersuchungsmaterial am meisten vorkommende Tumortyp bestand - wie gesagt - aus Mischformen. Die Zahl betrug 33,5 % des Gesamtmaterials. Dies steht im direkten Gegensatz zu den Ergebnissen von HULTBORN und TÖRNBERG, die nur 4 % gemischte Karzinome fanden. Unterschiedlich war auch die Inzidenz von Ductuskarzinomen nach unserem Material (21,6 %) und im Material von den letztgenannten Autoren (82 %). Dagegen fanden wir ein ähnliches Vorkommen von lobulärem Karzinom (16,4 % in unserem Material entgegen 11 % bei den anderen Autoren).

4.2.2 Malignitätsgrad

Bei dem Vergleich der Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Malignitätsgrade in den von den schwedischen Autoren untersuchten Tumoren und in unserem Material stellen wir deutliche Unterschiede fest. Die prozentuale Verteilung der Malignitätsgrade I, II und III betrug in dem Material von HULTBORN und TÖRNBERG 11 %, 51 % bzw. 37 %. In unserem Material betrug die Verteilung 6,8 %, 30,7 % bzw. 62 %. Die unterschiedliche Häufigkeit der einzelnen Karzinomformen und der Malignitätsgrade bleibt unklar, obwohl die plausible Erklärung sicherlich in einer unterschiedlichen Definition der Einzelkarzinomtypen zu finden ist. Andere Faktoren wie Dauer der Anamnese entfallen, da sie bei beiden Untersuchungsreihen ähnlich waren. Darüber hinaus hat sich das Fehlen eines Zusammenhanges zwischen Anamnese und Malignitätsgrad schon früher herausgestellt. Es wurde gezeigt, daß bei Frauen, die eine sehr kurze Anamnese angaben, nicht unbedingt ein niedriger Malignitätsgrad zu finden war. BERKSON (1962) nimmt an, daß die Patientinnen, die eine lange Anamnese aufweisen, gewissermaßen die Überlebenden aus einer ursprünglich sehr viel größeren Krankengruppe sind, aus der die weniger Resistenten bereits gestorben sind oder daß der Tumor von vornherein nur geringe Malignität hatte. Eine günstige Prognose wäre dann daraus zu schließen.

4.3 Überlebenszeit

Die 5-Jahres-Heilung (bezogen auf 302 Fälle) war bei unserem Material etwas niedriger (52,3 %) als die von SCHIØDT in seinem Material festgestellte (63 % von 637 Fällen). Vielleicht ist die Differenz durch eine unterschiedliche Patientenzahl sowie durch geografische und technische Faktoren zu erklären.

4.3.1 Tumortyp

Ebenfalls unterschiedlich waren die 5-Jahres-Überlebensraten bezüglich des lobulären Karzinoms (63,6 % in unserem Material, 55 % bei SCHIØDT), Komedokarzinom (42,4 % bzw. 64 %), medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma (80 % bzw. 73 %), obwohl - mit Ausnahme des Komedokarzinoms - die Differenz nicht groß war und sicherlich ebenfalls von unterschiedlicher Untersuchungstechnik und -material abhängt.

4.3.2 Malignitätsgrad

Mit Ausnahme eines kleinen Anstieges der Kurve zwischen Malignitätsgrad IIb und IIIa sanken in unserer Studie - wie zu erwarten - die Überlebenschancen bei Erhöhung der Malignitätsstufe deutlich - fast linear- ab. Ein Vergleich mit der SCHIØDT-Studie war in diesem Fall leider nicht möglich, da dieser Autor ein anderes Dignitätseinteilungssystem, nämlich das nach BLOOM und RICHARDSON in Abhängigkeit vom Grad der Anaplasie, verwendet hatte. Die kleine Diskrepanz zwischen Malignitätsgrad IIb und IIIa ist sicherlich durch die sehr unterschiedliche Fallzahl zu erklären.

4.3.3 Mastopathie

Die Kurve der Überlebensrate bei verschiedenen Malignitätsgraden, bei denen eine Mastopathie vorhanden war, zeigt einen ähnlichen Ablauf wie bei den gesamten Fällen, wird jedoch plateauförmig zwischen Grad IIIa und IIIb. Man ist versucht, der Mastopathie einen "schonenden" Effekt im fortgeschrittenen Stadium des Mammakarzinoms zuzuschreiben. Unsere Serie zeigte jedoch keine solche Wirkung, da nur 43,5 % der Patienten mit einer Mastopathie die 5-Jahres-Grenze im Verhältnis zu 46,4 % der Fälle erreichten, die keine Mastopathie aufwiesen. Im Gegenteil, nach Meinung von BÖHMIG (1964), WILDNER et al. (1962) sowie KONJETZNY (1954) ist das Krebsrisiko bei vorerkranktem Mammagewebe etwa 2- bis 8-mal so groß

wie bei nicht prädisponiertem Gewebe. Für viele amerikanischen Autoren stellt sogar die einfache Mastopathie eine Präkanzerose dar (BUSCH, A., 1969). Nach den Erfahrungen von BÜNGELER (1955) scheint jedenfalls eine komplizierte Mastopathie mit Epithelproliferation infolge der dabei auftretenden Mitosesteigerung einen unspezifisch krebsbegünstigenden Faktor darzustellen. Eine derartige kausale Relation zwischen Mastopathie und Brustkrebs war in unserer Studie wegen Mangels an anamnestischen Daten leider nicht eruierbar.

Bei den Fällen ohne Mastopathie zeigt die Kurve der Überlebensrate einen paradoxen Anstieg zwischen Grad IIIb und IIIc, der vermutlich durch andere Faktoren bedingt sein dürfte.

4.3.4 Nekrose

Eine Relation zwischen Nekrose und Malignitätsgrad konnten wir in unserer Studie nicht feststellen. SCHIØDT dagegen fand ein direktes Verhältnis zwischen Nekrose und dem Anaplasiegrad des Tumors. Die Prognose in seiner Studie zeigte sich etwas günstiger bei den Fällen ohne Nekrose als bei denen mit Nekrose. Diese Differenz war jedoch nicht zu sehen, wenn die Anaplasiegrade II und III getrennt betrachtet wurden. Er kam deshalb zu dem Schluß, daß das Vorhandensein von Nekrosen im histologischen Material keinen prognostischen Wert hat. In unserer Studie erreichten 55 Patientinnen (52,8 %) der 106 Fälle mit Nekrose die 5-Jahres-Überlebensgrenze. Hieraus muß also desgleichen in dem Sinne gefolgert werden, daß eine direkte Relation zwischen Nekrose im histologischen Befund und der 5-Jahres-Überlebensrate nicht bestätigt werden kann.

4.3.5 Rundzellinfiltration

Es ist verständlich, daß einige Autoren die Rundzellinfiltration als eine Reaktion des Organismus dem Tumor gegenüber betrachten. Es ist jedoch noch nicht klar, ob diese zelluläre Infiltration eine solche Reaktion gegenüber dem Karzinom selbst ist oder die Folge sekundärer Vorgänge innerhalb des Tumors wie Nekrose oder Entzündung. Die Studie von SCHIØDT zeigte einen etwaigen Zusammenhang zwischen zellulärer Infiltration und Nekrose im Primärtumor. Die Relation war allerdings nicht so ausgeprägt, um die einzige Erklärung für die Rundzellinfiltration zu sein. Andererseits findet man oft Krebsmaterial mit starker nekrotischer Beteiligung ohne Lymphozyt- oder Plasmazell-Infiltration. Die Tatsache, daß sich isolierte Tumorzellen manchmal von Rundzellen völlig umgeben zeigen, deutet auf eine defensive Reaktion hin, was jedoch nicht unbedingt immer der Fall sein muß.

Unsere Studie zeigte keine Relation zwischen Infiltration und Überlebensrate. Zum gleichen Ergebnis kam SCHIØDT bei seinen Untersuchungen.

4.3.6 Tumorgröße

Nach ZINSER (1972) bestehen enge Beziehungen zwischen der Größe eines Primärtumors und seiner Metastasierungsfrequenz in die axillären Lymphdrüsen. Die Häufigkeit des axillären Lymphknotenbefalls sei also eine Funktion der Tumorgröße. Es ließen sich auch Zusammenhänge zwischen der Tumorgröße und der Überlebenszeit nachweisen. Dieser Autor betrachtet die Beobachtung prognostisch günstiger großer Geschwülste und die auffällig kurze Überlebenszeit bei Trägerinnen kleiner Tumoren als die seltene, bisher ungeklärte Abweichung vom Regelfall. Die Ergebnisse unserer Studie stützen jedoch diese Auffassung nicht, denn wir fanden den größten Anteil der Tumoren des

Malignitätsgrades III in der Gruppe der kleinsten Tumoren.

4.3.7 Sexchromatingehalt

Um die Dignität des Mammakarzinoms zu erfassen, ist bisher außer den Malignitätsindizes eine Reihe von diagnostischen Methoden angewandt worden, u.a. die Zytologie, die Enzymhistochemie und die Elektronenmikroskopie (BUSCH u. MERKER, 1968). Die Zytologie wurde erweitert durch die Entdeckung des Sexchromatins bei der Frau 1949 durch BARR und BERTRAM und die spätere Feststellung, daß das Mammakarzinom und andere maligne Tumoren eine Verminderung des Sexchromatingehaltes gegenüber der gesunden Brustdrüse aufweist. Normale Epidermis und normales Mammagewebe weisen einen höheren Prozentsatz (75 %) an geschlechtschromatin-positiven Kernen auf als Tumorgewebe (33 %). Diese Abnahme der geschlechtschromatin-positiven Kerne des Mammatumors, die sich allerdings auch bei anderen malignen Tumoren der Frau findet, läßt sich durch die Tatsache erklären, daß Tumoren mit niedriger Zahl geschlechtschromatin-positiver Kerne im Gegensatz zu sexchromatin-positiven Tumoren einen hohen Mitose-Index (27,5 %) zeigen und wohl hypodiploid, hypotetraploid oder aneuploid sind, wie es bei Tumorgeweben oft vorkommt. ATKINS behauptet, daß, während bei diploiden und hyperdiploiden Tumoren in über 50 % der Kerne ein Geschlechtschromatinkörperchen pro Kern gefunden wird, ein solches bei hypodiploiden und hypotetraploiden Tumoren in über 90 % der Kerne nicht nachgewiesen werden kann. Andererseits weisen Karzinome, die eine größere Zahl Kerne mit zwei oder mehr heterochromatischen Körperchen besitzen, polyploide Chromosomensätze auf. In einem gewissen Grade ist also das unterschiedliche Vorkommen des Geschlechtschromatins in den Kernen maligner Tumoren Ausdruck von Kernanomalien, die ihrerseits durch Veränderungen der chromosomalen Struktur be-

dingt sind. Diese Feststellung steht mit der Beobachtung in Übereinstimmung, daß sexchromatin-positive Karzinome von den negativen und heterochromatinreichen Tumoren in bezug auf die Größe ihrer Zellkerne variieren, im Sinne einer Abnahme der sexchromatin-positiven Kerne ungefähr proportional der Zunahme der Kerngrößen.

Weitere Studien haben gezeigt, daß parallel der Abnahme heterochromatin-positiver Kerne sich der Malignitätsindex nach BLOOM und RICHARDSON steigert. Da festgestellt wurde, daß die Überlebenszeit von Patientinnen mit sexchromatin-negativen Mammakarzinomen kürzer ist als diejenige von Patientinnen mit sexchromatin-positiven Mammakarzinomen, steht diese Korrelation zwischen Malignitätsindex des Mammakarzinoms und Sexchromatinbestand, auf den die hormonale Situation und dementsprechend auch das Alter der Frau keinen Einfluß zu haben scheinen als ausschlaggebend für bessere, auch die Zytologie des Tumors erfassende prognostische Aussagemöglichkeiten.

Als Schlüssel für eine Dignitätsdiagnose des Mammakarzinoms stellten wir uns als Aufgabe den Versuch, eine Beziehung zwischen dem Sexchromatinbestand des Primärtumors und dem der axillären Lymphknotenmetastasen herzustellen, um die vermutliche Rolle des Geschlechtschromatinbestandes als entscheidender Faktor für die Metastasierung zu klären.

Letzteres ist uns jedoch nicht gelungen, denn wir fanden Parallelbefunde in Primärtumor und Lymphknotenmetastasen. Darüber hinaus fanden wir erstaunlicherweise ungefähr gleiche Überlebensraten bei negativem und positivem Sexchromatinbestand. Paradoxi-erweise sank die 5-Jahres-Überlebensquote bei den Frauen mit heterochromatinreichen Tumoren, die nach anderen Autoren eine günstigere Prognose aufweisen und stieg bei den Mosaik-Formen, die nach den bisherigen Berichten eine schlechte Prognose zeigen. Eine

einfache Erklärung dafür finden wir nicht, besonders im Falle der heterochromatinreichen Tumoren. Wir nehmen jedoch an, daß auch hier die geringe Fallzahl eine bedeutende Rolle spielt. Was die Mosaik-Formen anbelangt, kann man sich leicht vorstellen, daß jeder Diskrepanz zwischen Prognose und tatsächlicher Überlebensdauer die immer fragwürdige Diagnose solcher Formen zugrunde liegt.

4.3.8 Diabetes mellitus

Theoretisch sollte der Unterschied zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern hinsichtlich des Risikos der Entstehung von Neoplasmen verschiedener Lokalisierung leicht bestimmbar sein. Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen sollten auch feststellbar sein nach der Beobachtung von WARBURG (1930), daß der Glukose-Stoffwechsel in normalen Geweben und in Tumoren verschieden ist. In der Praxis stehen leider solchen Feststellungen erhebliche Schwierigkeiten im Wege, u.a. die Definition der verschiedenen Parameter für die Diagnose von Diabetes und Krebs. Die Tatsache, daß Krebs und Diabetes in demselben Patienten koinzidieren können, ist nie ernsthaft bestritten worden (SCHÄFER, 1934), bis KESSLER (1970) ein unterschiedliches Allgemeinkrebsrisiko bei männlichen und weiblichen Diabetikern feststellte. Nur im Falle von Pankreaskrebs ist diese Assoziation eindeutig. Auch hier ist die Pathogenese immer noch nicht mit Sicherheit geklärt, so daß die Frage des Zusammenhangs zwischen Diabetes und anderen Krebsarten sowie ihres eventuellen Mechanismus auch offen bleiben muß.

Eine Assoziation zwischen Diabetes mellitus und Prognose bei unserem Material schien nicht vorhanden zu sein, denn 50 % der Mammarkarzinom-Patientinnen, bei denen eine gleichzeitige Erkrankung an

Diabetes mellitus vorkam, erreichten die 5-Jahres-Überlebensgrenze. Es muß jedoch auch hier die Einwendung berücksichtigt werden, daß es sich um eine geringe und daher statistisch unbedeutende Fallzahl handelt.

Unsere Studie liefert auch keinen Beitrag zu der Polemik über Diabetes mellitus als ätiologischer Faktor. Ein gleichzeitiger Diabetes mellitus kam nur bei 3,2 % der Fälle vor, was bei einem nichtkrebs-erkrankten Kollektiv durchaus zu erwarten wäre. Uns fehlten allerdings Indizien, die den chronologischen Zusammenhang zwischen der Entstehung der Diabetes und der des Brustkarzinoms bei den hier vorgekommenen Fällen klären könnten.

4.3.9 Strahlentherapie

Es wird vermutet, daß die "blinde" Cobaltbestrahlung des Mammakarzinoms ohne vorherige Probeexzision einer kritischen Überprüfung bedarf, da offenbar die Fälle mit ausgeprägter radiogener Tumorschädigung kürzere Überlebenszeiten aufweisen als die ohne spezifische Strahleneffekte des Karzinoms. Unsere Untersuchungen haben darüber hinaus eine sehr schlechte Prognose bei den nur vorbestrahlten Patientinnen mit Malignitätsgrad IIb gezeigt (die 5-Jahres-Überlebensrate lag hier bei 0 %). Bei den anderen Malignitätsstufen war dies allerdings nicht der Fall. Obwohl die Kurve der Gruppe der nur Nachbestrahlten das geringste Absinken aufwies, zeigte keine von den hier untersuchten Gruppen eine echte günstige Überlebensrate.

4.3.10 Chirurgische Behandlung und Strahlentherapie

Wir fanden unter den 5 Jahre überlebenden Patientinnen nach Exstirpation bzw. Ablatio eine überwiegende Anzahl bei den nur nachbestrahlten Frauen (66,7 % von 12 bzw. 54,6 % von 97). Bei den

radikaloperierten Überlebenden war die Anzahl der nur Nachbestrahlten und Vor- und Nachbestrahlten beinahe gleich (17 bzw. 19 von 39). Die nur Vorbestrahlten stellten lediglich 5,1 % der 5-Jahres-Überlebenden (23 von 148 Fällen) dar.

Die hier gemachten Erfahrungen deuten an, daß die erfolgreichste Behandlung des Mammakarzinoms sicherlich aus einer Kombination des frühzeitigen chirurgischen Eingriffs mit der einfachen Nachbestrahlung besteht. Mit Ausnahme der Exstirpation, die logischerweise keine sichere Methode darstellt und deren scheinbar gute Ergebnisse in einer relativ kleinen Fallzahl durch die "geringere" Malignität der sicherlich ausgewählten Fälle zu erklären sind, ergab unsere Studie die höchste 5-Jahres-Überlebensquote nach der Ablatio bei den nichtbestrahlten (66,7 %) und bei den nachbestrahlten (57 %) Frauen. Trotz dieser Ergebnisse ist die Notwendigkeit der Radikaloperation bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen offenbar. Was bei dieser Studie fragwürdig bleibt, ist die Durchführung einer Vorbestrahlung kurz vor einer Radikaloperation.

5. Zusammenfassung

1. Zwischen Januar 1960 und Dezember 1966 wurden 439 Fälle von Mammakarzinom histologisch diagnostiziert, unter denen sich 2 männliche Patienten befanden. Unser Ziel war die Feststellung des Vorkommens der verschiedenen histologischen Typen und Malignitätsgrade sowie die eventuelle Rolle einer Serie von endokrinologischen Faktoren, wie Alter, Schwangerschaft, Diabetes, hormonelles Profil und Mastopathie in der Ätiologie des Mammakarzinoms und des Einflusses dieser und anderer Parameter - u.a. Bindegewebsveränderungen (Rundzellinfiltration, Nekrose), Sexchromatinbefund, Tumorgroße, Karzinomform und Art der Behandlung auf die Prognose dieser Erkrankung.
2. Unsere Klassifizierung basierte auf einer Modifikation der topographischen Einteilung nach STEWART in Anlehnung an die von der UICC anerkannte Nomenklatur sowie der deskriptiven Einteilung nach von ALBERTINI. Für die Dignitätsdiagnose der Karzinome verwendeten wir die Einstufung nach HULTBORN und TÖRNBERG in 3 Malignitätsgrade.
3. Am häufigsten unter den histologischen Typen fanden wir die Mischformen ohne spezielle Eigenschaften. Vorwiegend war der Malignitätsgrad IIIa.
4. Die am meisten betroffene Altersstufe war das 7. Lebensjahrzehnt, obwohl die Patienten den verschiedensten Altersgruppen angehörten. Eine familiäre Häufung von Mammakrebs kam in einer außerordentlich niedrigen Prozentzahl vor. Die Mammakrebsquote von Frauen, die eine Schwangerschaft erlebt hatten, war erheblich geringer als die von Nulliparae. Zwischen 80 und 90 % der Frauen befanden sich im Klimakterium oder Senium. Das hormonelle Profil der Frau scheint eine Rolle bei der Entstehung dieser und anderer Krebsarten zu spielen. Eine gleichzeitige Erkrankung an Diabetes

mellitus kam nur bei 3,2 % der Fälle vor, so daß von einem direkten kausalen Zusammenhang nicht gesprochen werden kann.

5. Der höchste Malignitätsgrad war in höherem Alter (7. Lebensjahrzehnt) überwiegend. Eine Korrelation zwischen Dauer der Tumor-Anamnese und dem Malignitätsgrad war nicht vorhanden. Ebenfalls unfeststellbar blieb eine Parallelität zwischen Tumorgröße und Malignitätsstufe.
6. Knapp über 50 % der Kranken erreichten die 5-Jahres-Grenze bis zum Zeitpunkt der Studie, über 10 % die 10-Jahres-Grenze.
7. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei Frauen ohne Lymphknotenmetastasen zur Zeit der Untersuchung war fast doppelt so groß wie bei Frauen mit Lymphknotenmetastasen (61,4 % gegenüber 33 %). Das papilläre Karzinom ergab die größte 5-Jahres-Überlebensrate (100 %), das Plattenepithelkarzinom die geringste (0 %). Unter Berücksichtigung der axillären Metastasen fanden wir die größte 5-Jahres-Überlebensrate (100 %) bei dem papillären Karzinom und dem medullären Karzinom mit lymphoidem Stroma ohne axillären Lymphdrüsenbefall. Die einzige Patientin mit medullärem Karzinom mit lymphoidem Stroma und axillären Lymphknotenmetastasen hatte 5 Jahre nicht überlebt. Niedrig war die Überlebensrate bei Komedokarzinom mit axillären Metastasen (17,6 %).
8. 85,7 % der Fälle des Malignitätsgrades I erreichten die 5-Jahres-Überlebensgrenze gegenüber 64,1 % bzw. 41,3 % bei Malignitätsgrad II bzw. III. Dieses Ergebnis zeigt eine direkte Korrelation zwischen Malignitätsgrad und Überlebenschancen.
9. Eine Relation zwischen Tumorgröße, Sexchromatinbefund und Stromareaktionen einerseits und Überlebenschancen andererseits konnte durch diese Studie nicht

bestätigt werden. Ebenso undeutlich war der von anderen Autoren festgestellte Zusammenhang zwischen Schwangerschaftszahl bzw. Hormonbehandlung und der Prognose.

10. Ähnliche Überlebensraten wurden nach Ablatio und Radikaloperation gefunden. Die Ergebnisse fielen jedoch etwas zu Gunsten der Ablatio aus. Die kleine Differenz könnte man durch die unterschiedliche Patientenzahl sowie durch die Tatsache erklären, daß die Radikaloperation eher bei fortgeschrittenen Fällen eingesetzt wird. Die einfache Exstirpation wurde in wenigen Fällen durchgeführt, keine der Patientinnen erreichte die 5-Jahres-Grenze.
11. Eine ideale Bestrahlungsmethode bei allen Karzinomformen ist - ohne Berücksichtigung der Art des chirurgischen Eingriffs - aus den vorliegenden Untersuchungen nicht festzustellen. Bei dem Kolloid-Karzinom erzielte die Vorbestrahlung die höchste Überlebensrate. Bei dem lobulären sowie dem Komedokarzinom zeigten sich die besten Resultate durch die Nachbestrahlung. Bei dem cribiformen und medullären Karzinom, bei Carcinoma solidum simplex und solidum scirrhosum sowie bei dem medullären Karzinom mit lymphoidem Stroma ergab sich die höchste 5-Jahres-Überlebensrate bei der Vor- und Nachbestrahlung. Weder die nichtbestrahlte Gruppe noch irgendeine von den bestrahlten Gruppen zeigte einen idealen Verlauf der 5-Jahres-Überlebensrate mit dem Anstieg des Malignitätsgrades, obwohl das günstigste Ergebnis bei der Gruppe der nur nachbestrahlten Frauen zu finden war.
12. Abgesehen von den Radikaloperierten lag die Mehrzahl der 5 Jahre überlebenden Frauen, die einem chirurgischen Eingriff unterzogen worden waren, in der nur nachbestrahlten Gruppe. Bei den Radikaloperierten war diese Gruppe der der vor- und nachbestrahlten Patientinnen, die die 5-Jahres-Überlebensgrenze erreicht haben, beinahe gleich. Nach der Radikalopera-

tion wies die vorbestrahlte Gruppe die geringste Überlebensrate auf (33,3 %). Es stellt sich die Frage, ob die Vorbestrahlung vor einem solchen Eingriff von Nutzen ist.

Literaturverzeichnis

1. v. ALBERTINI, A.: Histologische Geschulst Diagnostik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955
2. ANDERSON, D.E.: II. National Conference on Breast
Cancer, Los Angeles, USA, 1971
Bericht: Medical Tribune 6, 29:3(1971)
3. BAUER, K.H.: Das Krebsproblem.
Berlin, Göttingen, Heidelberg:
Springer 1963
4. BENNINGHOFF, D.
u. K.C. TSIEN: Treatment and Survival in Breast
Cancer: A Review of Results.
Brit.J.Radiol. 32:450(1958)
5. BERKSON, J.: Prognosis of Malignant Tumors of the
Breast. A Review of Recent Experience
of the Mayo Clinic.
Acta Un.int.Cancer, Vol. 18 (1962)
6. BIENER, K.: Früherfassung des Mammakarzinoms.
Schweiz.med.Wschr. 102, 20:715-716(1972)
7. BIRKNER, R.,
M. BOECK u.
K. KLOOS: Primäre Strahlenreaktion des Mammakar-
zinoms nach präoperativer Telegamma-
therapie.
Strahlentherapie 127:481-496 (1965)
8. BÖHMIG, R.: Mastopathia fibrosa cystica, ihre
Epithelproliferationen und deren Be-
ziehungen zum Carcinom.
Ergeb.n.allg.Path.path.Anat. 45:39(1964)
9. BRODERS, A.C.: The Grading of Carcinoma.
Minnesota Med. 8:726 (1925)
10. BÜNGELER, W.: Der Begriff der Präcancerose.
Strahlentherapie 96:296 (1955)
11. BURCH, J.C.: Führt Langzeitanwendung von Östrogenen
zu einem Aufschub in der Entwicklung
eines Mammakarzinoms?
Medical Tribune 6, 22:23 (1971)
12. BURCH, J.C. u.
B.F. BYRD: Effects of Long-Term Administration of
Estrogen on the Occurrence of Mammary
Cancer in Women.
Annals of Surgery 174, 3:414(1971)
13. BUSCH, A.: Die primäre Strahlenreaktion des Mamma-
karzinoms nach Telekobaltvorbestrah-
lung, bezogen auf das histologische
Bild der Geschwülste.
Inaugural-Dissertation, Berlin, 1969

14. BUSCH, A. u. K. KLOOS: Therapieprobleme des Mammakarzinoms, gemessen an primärer Strahlenreaktion und Letalität. Dtsch.med.Wschr. 92,2:53-57 (1967)
15. BUSCH, W.: Sexchromatinbestand beim vorbestrahlten und nicht vorbestrahlten Mammakarzinom der Frau. Schweiz.med.Wschr. 98,9:339 (1968)
16. BUSCH, W. u. H.-J. MERKER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichen Mammakarzinomen. Virchows Arch.Abt. A Path.Anat. 344:356 (1968)
17. COLE, P. u. B. Mac MAHON: Oestrogen Fractions during Early Reproductive Life in the Aetiology of Breast Cancer. The Lancet 7595:604-606 (1969)
18. CRAMER, V.H., H. GUMMEL u. H.-J. EICHHORN: Beitrag zur Frage der Behandlung des Mammakarzinoms. Strahlentherapie 88:59 (1952)
19. EHLERS, P.N. u. H.A. HIENZ: Zellkernmorphologisches Geschlecht und hormonelle Beeinflussbarkeit des Mammakarzinoms. Langenbecks Arch.klin.Chir. 288:485 (1958)
20. EICHHORN, H.-J. u. H. LESSEL: Der Aussagewert klinischer Forschungsmethoden für die Auseinandersetzung um die beste Behandlung des Mammakarzinoms. Med.Klin. 59:1902 (1964)
21. GROSS, F., W. MAHRINGER, H. TREBBIN u. A. BOHLE: Zur Bedeutung der Barrschen Zellkernkörper beim Brustkrebs der Frau. Dtsch.med.Wschr. 89:1215 (1964)
22. HEIM, W. u. SIEWERT, R.: Früherkennung bösartiger Mammatumoren. Med.Welt 22,15:583-587 (1971)
23. HULTBORN, K.A. u. B. TÖRNBERG: Mammary Carcinoma. Acta Radiol. (Stockholm) Suppl. 196 (1960)
24. KALLENBERGER, A.: Geschlechtschromatin bei Mammakarzinomen. Schweiz.med.Wschr. 94:1450 (1964)
25. KALLENBERGER, A. u. R. WENNER: Geschlechtschromatin bei Mammakarzinomen. Schweiz.med.Wschr. 96:80 (1966)
26. KESSLER, I.I.: J.Natl.Cancer Inst. 44:673 (1970), zitiert in: "Diabetes mellitus and Cancer", Brit.Med.J. 5729:191 (1970)

27. KLOOS, K. u. H. KALBFLEISCH: Die Aufgaben der histologischen Diagnostik beim Mammakarzinom. Dtsch.med.Wschr. 16,9:277-280(1965)
28. KOBAYASHI, H.: 30. Jahreskongreß der Japan. Cancer Soc., Tokio, Okt. 1971
Bericht: Alter für Krebstyp ausschlaggebend. Ärztl.Prax. 23,89:4083(1971)
29. KONJETZNY, G.E.: Mastopathie und Milchdrüsenkrebs. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1954
30. MacMAHON, B., P.COLE, J.B.BROWN, K.AOKI, T.MING LIN, R.W. MORGAN, N.-C. WOO: Oestrogen Profiles of Asian and North American Women. The Lancet 7730:900-902(1971)
31. MacMAHON, B., N.D. LIST u. EISENBERG: Prognostic Factors in Breast Cancer. Ed. A.P.M. Forrest and P.B. Kunkler, Edinburgh, Livingstone, 1968
32. Mc WHIRTER, R.: Die Stellung der Strahlentherapie in der Behandlung des Brustkrebses. Strahlentherapie 102:456(1957)
33. MEIER-RUGE, W. u. A. KALLENBERGER: Das Mammakarzinom in seiner Relation zum pathologisch-anatomischen Bild und Sexchromatingehalt. Med.Welt 18:871(1967)
34. MÖBIUS, G. u. M. KONRATH: Zur Geschlechtsbestimmung des Mammakarzinoms. Zbl.Chir. 86:504(1961)
35. MÖBIUS, G. u. G. WITTSTOCK: Zum biologischen Verhalten des Mammakarzinoms in Abhängigkeit vom histologischen Typ. Frankf.Z.Path. 74:659(1965)
36. MILDNER, G., S. MÖPERT u. K. BALDAUF: Mathematisch-statistische Analyse der Altersabhängigkeit der Morbidität - demonstriert am Beispiel des Mammakarzinoms. Zschr.Ärztl.Fortbild. 66:91-94(1972)
37. SCHÄFER, O.: Karzinom und Diabetes. Augsburg, Rösler, 1934
38. SCHIØDT, T.: Breast Carcinoma. Munksgaard, Kopenhagen 1966
39. STASZEWSKI, J.: Age of Menarche and Breast Cancer. J.Nat.Cancer Inst. 47:935-940(1971)
40. STEWART, F.W.: Tumors of the Breast. Atlas of Tumor Pathology, Section 9, Fascicle 34, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1950
41. TRICHOPOULOS, D.: Menopause and Breast Cancer Risk. J.Natl.Cancer Inst. 48,3:605-613 (1972)

42. UICC: Internationale Tumornomenklatur.
Berlin, Heidelberg, New York.
Springer 1965
43. WARBURG, O.: The Metabolism of Tumors.
London, Constable 1930
44. W.H.O. WHO-Studie über die Korrelation
zwischen Geburtsalter sowie Kinder-
zahl und der Häufigkeit des Mamma-
karzinoms.
Bericht: Medical Tribune 2,1:32
(1972)
45. WILDNER, G.P., Die Mastopathia chronica cystica
W. OEMISCH, und die Erkrankungserwartung der
E. HILLER u. Frau für den Brustdrüsenkrebs.
T. UMBERT: Z.Krebsforsch. 65:11 (1962)
46. ZINSER, H.-K.: Mammakarzinom, Diagnose und Diffe-
rentialdiagnose. Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1972

Für die Anregung zu dieser Studie, für die
Überlassung des Materials sowie für seine
Geduld und unentbehrliche Hilfe bei der Durch-
führung und Korrektur der vorliegenden Arbeit
möchte ich Herrn Professor Dr. K. Kloos an
dieser Stelle sehr herzlich danken.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Familiennamen: Algernon
Vorname : Walter
Geburtsdatum: 25.4.1931
Geburtsort : La Brea, Trinidad

Ausbildung und Tätigkeiten

- 1942 : Stipendium durch Wettbewerb zur Erlangung des Abiturs
- 1946 : Abitur im "St. Mary's College", Trinidad
- 1946 : Stipendium durch Wettbewerb für das Studium der mathematischen Wissenschaften
- 1947 - 1950: Mathematikstudium, Approbationsurkunde der Cambridge University, England
- 1950 : Meteorologisches Institut, Piarco, Trinidad
- 1953 : Beginn des Medizinstudiums
- 1955 : Hilfslehrer für Anatomie des Menschen an der medizinischen Fakultät
- 1958 - 1963: Fachlehrer für höhere Mathematik, "The North American School in Madrid", Spanien
- 1963 - 1965: Innere Krankheiten und Gastroenterologie, "Gran Hospital de la Beneficencia General del Estado", Madrid, Spanien
- 1965 : Approbation in Medizin und Chirurgie, Universidad de Salamanca, Spanien
- seit 1965 : Medizinischer Assessor, Schering AG Berlin
- seit 1970 : Fachgebiet Röntgenkontrastmittel
Medizinisch-Wissenschaftliche Abteilung,
Schering AG Berlin/Bergkamen

